

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg)

Die Behandlung der
Lymphogranulomatose (M. Hodgkin)
mit
Vincaleukoblastin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Albert Y. Roux
aus Mainz

1967
Mainz 1967

Die Behandlung der
Lymphogranulomatose (M. Hodgkin)
mit
Vincaleukoblastin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Albert Y. Roux
aus Mainz

Die Behandlung der
Lymphogranulomatose (M. Hodgkin)
mit
Vincalukoblastin



Dekan: Professor Dr. L. Diethelm
Referent: Privatdozent Dr. J. Fischer
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg
Tag der mündl. Prüfung: 3. Juni 1967

I. Anatomie	1
A. Bau des Kiefergelenkes	1
B. Entwicklung des Kiefergelenkes	2
II. Funktion des Kiefergelenkes	3
A. Kiefergelenksgelenk	3
1. Allgemeine Funktion des Kiefergelenkes	3
2. Kiefergelenksgelenk	4
3. Kiefergelenksgelenk	4
4. Kiefergelenksgelenk	5
5. Kiefergelenksgelenk	5
6. Kiefergelenksgelenk	6
7. Kiefergelenksgelenk	6
8. Kiefergelenksgelenk	6
9. Kiefergelenksgelenk	6
10. Kiefergelenksgelenk	6
11. Kiefergelenksgelenk	6
12. Kiefergelenksgelenk	6
13. Kiefergelenksgelenk	6
14. Kiefergelenksgelenk	6
15. Kiefergelenksgelenk	6
16. Kiefergelenksgelenk	6
17. Kiefergelenksgelenk	6
18. Kiefergelenksgelenk	6
19. Kiefergelenksgelenk	6
20. Kiefergelenksgelenk	6
21. Kiefergelenksgelenk	6
22. Kiefergelenksgelenk	6
23. Kiefergelenksgelenk	6
24. Kiefergelenksgelenk	6
25. Kiefergelenksgelenk	6
26. Kiefergelenksgelenk	6
27. Kiefergelenksgelenk	6
28. Kiefergelenksgelenk	6
29. Kiefergelenksgelenk	6
30. Kiefergelenksgelenk	6
31. Kiefergelenksgelenk	6
32. Kiefergelenksgelenk	6
33. Kiefergelenksgelenk	6
34. Kiefergelenksgelenk	6
35. Kiefergelenksgelenk	6
36. Kiefergelenksgelenk	6
37. Kiefergelenksgelenk	6
38. Kiefergelenksgelenk	6
39. Kiefergelenksgelenk	6
40. Kiefergelenksgelenk	6
41. Kiefergelenksgelenk	6
42. Kiefergelenksgelenk	6
43. Kiefergelenksgelenk	6
44. Kiefergelenksgelenk	6
45. Kiefergelenksgelenk	6
46. Kiefergelenksgelenk	6
47. Kiefergelenksgelenk	6
48. Kiefergelenksgelenk	6
49. Kiefergelenksgelenk	6
50. Kiefergelenksgelenk	6
51. Kiefergelenksgelenk	6
52. Kiefergelenksgelenk	6
53. Kiefergelenksgelenk	6
54. Kiefergelenksgelenk	6
55. Kiefergelenksgelenk	6
56. Kiefergelenksgelenk	6
57. Kiefergelenksgelenk	6
58. Kiefergelenksgelenk	6
59. Kiefergelenksgelenk	6
60. Kiefergelenksgelenk	6
61. Kiefergelenksgelenk	6
62. Kiefergelenksgelenk	6
63. Kiefergelenksgelenk	6
64. Kiefergelenksgelenk	6
65. Kiefergelenksgelenk	6
66. Kiefergelenksgelenk	6
67. Kiefergelenksgelenk	6
68. Kiefergelenksgelenk	6
69. Kiefergelenksgelenk	6
70. Kiefergelenksgelenk	6
71. Kiefergelenksgelenk	6
72. Kiefergelenksgelenk	6
73. Kiefergelenksgelenk	6
74. Kiefergelenksgelenk	6
75. Kiefergelenksgelenk	6
76. Kiefergelenksgelenk	6
77. Kiefergelenksgelenk	6
78. Kiefergelenksgelenk	6
79. Kiefergelenksgelenk	6
80. Kiefergelenksgelenk	6
81. Kiefergelenksgelenk	6
82. Kiefergelenksgelenk	6
83. Kiefergelenksgelenk	6
84. Kiefergelenksgelenk	6
85. Kiefergelenksgelenk	6
86. Kiefergelenksgelenk	6
87. Kiefergelenksgelenk	6
88. Kiefergelenksgelenk	6
89. Kiefergelenksgelenk	6
90. Kiefergelenksgelenk	6
91. Kiefergelenksgelenk	6
92. Kiefergelenksgelenk	6
93. Kiefergelenksgelenk	6
94. Kiefergelenksgelenk	6
95. Kiefergelenksgelenk	6
96. Kiefergelenksgelenk	6
97. Kiefergelenksgelenk	6
98. Kiefergelenksgelenk	6
99. Kiefergelenksgelenk	6
100. Kiefergelenksgelenk	6
III. Pathologie	7
A. Kiefergelenksgelenk	7
B. Kiefergelenksgelenk	7
C. Kiefergelenksgelenk	7
D. Kiefergelenksgelenk	7
E. Kiefergelenksgelenk	7
F. Kiefergelenksgelenk	7
G. Kiefergelenksgelenk	7
H. Kiefergelenksgelenk	7
I. Kiefergelenksgelenk	7
J. Kiefergelenksgelenk	7
K. Kiefergelenksgelenk	7
L. Kiefergelenksgelenk	7
M. Kiefergelenksgelenk	7
N. Kiefergelenksgelenk	7
O. Kiefergelenksgelenk	7
P. Kiefergelenksgelenk	7
Q. Kiefergelenksgelenk	7
R. Kiefergelenksgelenk	7
S. Kiefergelenksgelenk	7
T. Kiefergelenksgelenk	7
U. Kiefergelenksgelenk	7
V. Kiefergelenksgelenk	7
W. Kiefergelenksgelenk	7
X. Kiefergelenksgelenk	7
Y. Kiefergelenksgelenk	7
Z. Kiefergelenksgelenk	7
IV. Literaturverzeichnis	8

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I. Einleitung	1
Übersicht über Vincaleukoblastin	1
Aufgabenstellung der Arbeit	4
II. Patientengut und Behandlungsschema	5
III. Behandlungsergebnisse	12
1. Allgemeine Übersicht über 35 mit VELBE behandelte Patienten (Tab.I)	12
2. Dosierung von VELBE	18
3. Verhalten des Körpergewichts	20
4. Verhalten der Körpertemperatur	23
5. Verhalten der GOT und GPT im Blutserum	24
6. Verhalten der BSG und des Plasmafibrinogens	26
7. Veränderung der Serumeiweißkonstellation	38
8. Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität (aLPA) bei Lymphogranulomatose	45
IV. Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit ⁵¹ Cr-markierten, wärmealterierten Erythrozyten bei Lymphogranulomatose	64
1. Häufigkeit des Milztumors bei Lymphogranulomatose auf Grund klinischer und autoptischer Befunde	64
2. Methodik der Milzszintigraphie	66
3. Ergebnisse der Milzszintigraphie bei 78 Fällen von Lymphogranulomatose	68
4. Methodik der Funktionsprüfung der Milz	74
5. Ergebnisse der Funktionsprüfung der Milz	76
6. Milzgröße und Funktion während der VELBE-Behandlung bei 35 Fällen	83
V. Zusammenfassung	92
Literaturverzeichnis	94

I. Einleitung

Ein Argument für die neoplastische Natur der malignen Lymphogranulomatose (Lg.) wird u.a. auch im Verhalten dieser Erkrankung gegenüber einer zytostatischen Behandlung gesehen (48). In die Reihe der bei der Lymphogranulomatose wirksamen Onkolytika wurde 1959 von H o d e s (51) das aus einer Immergrünpflanze gewonnene Vincaleukoblastin (VLB) eingefügt, das jetzt unter dem Namen VELBE^{*)} im Handel ist.

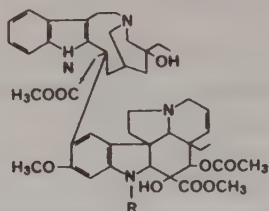
Das Immergrün *Vinca rosea* L. besaß in der Volksmedizin eine weltweite Verbreitung. 1910 wurde über seine Anwendung bei der Wundheilung berichtet, z.B. auf Jamaika zur Behandlung diabetischer Ulcera. Auf den Philippinen fand es als Antidiabetikum Anwendung (59). Bei der Prüfung der pharmakologischen Eigenschaften von *Vinca rosea* konnte ein antidiabetischer Effekt allerdings nicht nachgewiesen werden. Dagegen fanden beide Forschergruppen (60,93), die sich mit einer Prüfung beschäftigten, unabhängig voneinander eine starke leukopenische Wirkung. Weitere tierexperimentelle Untersuchungen mit Extrakten aus dieser Pflanze ergaben eine zytostatische Wirksamkeit u.a. bei transplantierten Tumoren und experimentellen Mäuseleukämien (10,58,60). Aus Immergrünpflanzen konnten bisher zahlreiche Alkaloide, zu denen auch das Ajmalin und Reserpin gehören, isoliert werden (Übersicht bei Š v o b o d a , 118).

In der chemischen und medizinischen Literatur werden die zytostatisch wirksamen Substanzen Vincaleukoblastin und Vincristin (Leurocristin) als Extrakte aus *Vinca rosea* L. betrachtet. L e M e n (76) weist aber darauf hin, daß

^{*)} Firma Eli Lilly GmbH, Gießen.

diese Bezeichnung botanisch nicht exakt ist, sondern daß Vincaleukoblastin und Vincristin nur in den Immergrünarten *Catharanthus roseus* (L.) G. Don und *Catharanthus lanceus* (Boj. ex A.DC) Pich. gefunden werden, dagegen nicht in Pflanzen der Gattung *Vinca*.

Vincaleukoblastin ist ein dimeres Indol-Dihydroindolalkaloid mit der empirischen Formel $C_{46}H_{58}O_9N_4$ und der nachstehenden Strukturformel (118).



VLB: R = CH₃

LEUOCRISTINE: R = CHO

Vincalureoxine besitzt engste chemische Verwandtschaft zu dem ebenfalls in der Humanmedizin verwendeten Vincristin. Trotz der engen chemischen Beziehung, sie unterscheiden sich nur in einem Radikal, haben die beiden Substanzen verschiedene therapeutische Indikationen. Vincristin wird vor allem zur Behandlung der akuten Leukämie des Kindes, Velbe dagegen beim M.Hodgkin verwendet. Die neurotoxische Nebenwirkung ist beim Vincristin stärker ausgeprägt (95).

Die zytostatische Wirksamkeit von Vincalureoxine beruht auf einer Blockierung der Zellmitosen im Stadium der frühen Metaphase, wirkt also ähnlich wie das Spindelgift Colchicin. In Gewebekulturen menschlichen Knochenmarks fanden H a m p e l und G e r h a r t z (41) vor allem die Myelozytenmitose betroffen. Einen Unterschied im Wirkungsmechanismus ist aber gegenüber Colchicin insofern gegeben, als Glutaminsäure und andere Aminosäuren einen inhibitorischen Effekt auf die VLB-Wirkung ausüben, was beim

Colchicin nicht der Fall ist (59). Umgekehrt vermögen Steroidhormone, welche auf den VLB-Effekt einen kaum meßbaren Einfluß haben, die Colchicinwirkung zu steigern (79). Bemerkenswert ist die geringe Beeinträchtigung der Erythro- und Thrombozytopoese (30,41,50,126).

Nach den ersten klinischen Erfahrungen über die Wirksamkeit der Vincaleukoblastin-Behandlung neoplastischer Erkrankungen des Menschen durch H o d e s (51), W a r w i c k (132), A r m s t r o n g (1) und C u t t s (10) stellte sich als Hauptindikation für die Anwendung dieses Medikaments aufgrund zahlreicher Veröffentlichungen (4,5,30,50,55,70,72,81,83,84,90,114, 115,117,138,141) die Lymphogranulomatose heraus. Eine Übersicht über 300 Behandlungsfälle (davon 34 Lymphogranulomatosen) wurde von G u n d e r m a n n (38) und eine weitere über 414 Fälle (davon 143 Lymphogranulomatosen) von H a m p e l und G e r h a r t z (42) veröffentlicht.

Die in der zitierten Literatur mitgeteilten günstigen Behandlungserfolge mit VLB bei Lymphogranulomatose schwanken zwischen 55 und 100 %. Nachfolgend sind die von verschiedenen Autoren mitgeteilten Therapieergebnisse bei Lymphogranulomatose in % der behandelten Fälle aufgeführt:

Autoren	Zahl der Fälle	Besserung	Mißerfolg
Mathé (83)	88	55 %	45 %
Stecher (114)	22	60	40
Wright (141)	21	71,5	28,5
Hampel, Gerhartz (42)	143	74,8	25,2
Keiser (70)	9	77,8	22,2%
Bleehen (5)	28	79	21
Bernhard (4)	85	81,2	18,8
Stutzman (117)	33	85	15
Witte (138)	17	88,2	11,8
Gundermann (38)	34	91	9
Hill (50)	9	100	-

Die zytostatische Behandlung mit Vincaleukoblastin (VEL-BE) von Patienten mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose wird an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz seit Juni 1964 durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse einer zweijährigen eingehenden Verlaufsbeobachtung bei 35 an M.Hodgkin Erkrankten zusammengefaßt.

Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, inwieweit die verschiedenen als Aktivitätskriterien der Lymphogranulomatose geltenden klinischen, röntgenologischen, zellulären und humoralen Faktoren unter der VLB-Behandlung rückbildungsfähig bzw. zu beeinflussen waren. Zum anderen soll geprüft werden, ob sich aufgrund bestimmter Merkmale, z.B. Geschlecht, vorausgegangene Behandlung, anatomisch-klinisches Krankheitsstadium, Milzgröße und -funktion, alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität, Dysproteinämie Aussagen über die Therapieerwartung ergeben.

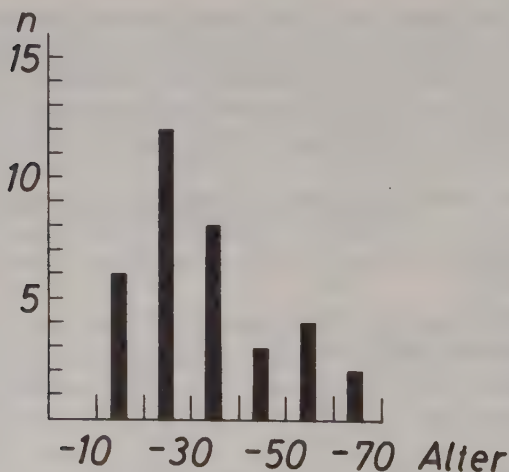


Abb.1. Altersverteilung von 35 Patienten mit Lymphogranulomatose.

II. P a t i e n t e n g u t u n d B e h a n d - l u n g s s c h e m a

Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Lymphogranulomatose besitzt ein breites Altersspektrum; sie kann sowohl im Kindes- als auch im Greisenalter auftreten. Bei Betrachtung der absoluten Zahlen der Altersverteilung erscheint die Altersklasse zwischen 20 und 40 Jahren am häufigsten befallen (36,49,77), so daß der M.Hodgkin als eine Erkrankung des mittleren und jüngeren Lebensalters angesehen werden könnte. Wird jedoch die Mortalität an Lymphogranulomatose in überregionalen Kollektiven auf den Altersaufbau der Bevölkerung bezogen, so findet sich eine zunehmende Mortalität an Lymphogranulomatose in den höheren Altersklassen (12,16,105). Die gleiche Feststellung der höheren Lymphogranulomatosegefährdung etwa jenseits des 50. Lebensjahres trafen **W i l d - n e r** und **E c k e r t** (134) aufgrund einer Morbiditätsstatistik.

Die Erkrankungsrate des männlichen Geschlechts ist sowohl insgesamt als auch in den einzelnen Altersstufen höher als die des weiblichen Geschlechts (12,16,134). Die durchschnittliche Krankheitsdauer ist in den jüngeren Altersklassen am längsten; nach dem 46. Lebensjahr werden die Krankheitsverlaufszeiten mit zunehmendem Alter kürzer (15). **U l t m a n n** (124) fand bei den 10- bis 29-jährigen eine 5-jährige Überlebenszeit in 35 %, bei den 30- bis 49-jährigen eine solche in 29 %; dagegen überlebten in der Altersklasse zwischen 50 und 69 Jahren nur 12 % der Fälle 5 Jahre.

In dem Kollektiv der von uns mit VLB Behandelten war das männliche Geschlecht (22 Fälle = 63 %) häufiger vertreten als das weibliche (13 Fälle = 37 %). Die Geschlechtsverteilung entspricht also etwa der, wie sie von **H o s t e r** und **D r a t m a n** (53) bei einer Zusammenstellung von 2 601 Fällen der Weltliteratur mit einem Verhältnis männlich : weiblich = 62:38 und auch von anderen Autoren (15, 134) in ähnlicher Verteilung gefunden wurden.

Das Alter unserer Patienten lag zu Beginn der Behandlung zwischen 13 und 61 Jahren. Die graphische Darstellung (Abb.1) der Altersgruppen, aufgeteilt in Dezennien, läßt einen Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt erkennen, das mit 34 % der Fälle die dichteste Besetzung aufweist. Die 2. Lebensdekade war mit 17 %, die 4. mit 23 % vertreten; im 5. Dezennium befanden sich 9 %, im 6. 11 % und im 7. 6 % der Fälle. Die Altersverteilung entspricht etwa der von Heilmeyer (49), Gross (36) und Lennert (77) bei weitaus größeren Kollektiven festgestellten.

Aufgliederung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Fälle

Von den insgesamt 35 Patienten (Tabelle I) waren 15 vorbehandelt (Gruppe I); unter Vorbehandlung ist dabei die vorausgehende Therapie mit Zytostatika oder Röntgenstrahlen zu verstehen. Diesen steht die Gruppe II der nicht Vorbehandelten gegenüber; sie umfaßt auch jene Patienten, bei denen eine chirurgische Ausräumung von lymphogranulomatösen Herden vorausging.

8 Patienten aus der Gruppe II (Fall 17, 19, 21, 24, 28, 30, 31 und 32) hatten sich vor der VLB-Behandlung einer Operation unterzogen; bei den Fällen 17, 24, 28, 30 und 31 kann aufgrund des Operations- und Allgemeinbefundes sowie des Krankheitsverlaufes mit großer Wahrscheinlichkeit gesagt werden, daß das chirurgische Vorgehen die lymphogranulomatösen Herde nicht völlig beseitigen konnte. Bei den restlichen 3 Fällen (Fall 19, 21 und 32) war der regional begrenzte lymphogranulomatöse Prozeß durch radikale Halslymphknotenausräumung (Neck-dissection) beseitigt worden.

Einteilung in Krankheitsstadien

Zur anatomisch-klinischen Klassifikation des Einzelfalles benutzten wir das von K a p l a n (65) angegebene Schema, dessen 5 Stadien wie folgt definiert sind:

Stadium 0: Keine nachweisbare Erkrankung nach Probeex-cision.

Stadium 1: Die Erkrankung ist beschränkt auf eine einzige Lymphknotenregion und auf das benachbarte Ge-webe. Ohne Allgemeinerscheinungen.

Stadium 2: Die Erkrankung ist durch das Zwerchfell be-grenzt auf die obere oder untere Hälfte des Körpers, aber mit mehr als einem Befall:

Untergruppe A: Ohne Allgemeinerscheinungen
Untergruppe B: Mit Allgemeinerscheinungen.

Stadium 3: Die Erkrankung befällt Regionen oberhalb und unterhalb des Zwerchfelles:

Untergruppe A: Ohne Allgemeinerscheinungen
Untergruppe B: Mit Allgemeinerscheinungen.

Stadium 4: Nachweis der Erkrankung in einer der folgenden Lokalisationen: Knochenmark, Knochen, Lungen-parenchym, mehr als eine Haut- oder Schleim-hautbeteiligung; Magen-Darmtrakt wird als sekun-därer Befall betrachtet.

Milzbefall wird als eine Lymphknotenlokalisation angesehen.

Leberbefall ordnet den Patienten in Stadium 3 ein.

Allgemeinerscheinungen sind definiert z.B. als Fieber un-klarer Genese von mehr als 72 Std. Dauer, generalisiertes Hautjucken, Gewichtsverlust, Leukozytose mit Lymphozytopenie; zwei dieser Allgemeinerscheinungen müssen vorhanden sein.

Stadium 1-3 entspricht etwa der Einteilung von P e t e r s (96). Stadium 1-4 nach K a p l a n stimmt auch weitgehend mit der von H o h l (52) angegebenen Klassifizierung überein.

Zur exakten Einstufung in ein bestimmtes anatomisch-klini-sches Stadium ist heute die Lymphographie unerlässlich. Lei-der mußten wir aus äußeren Gründen auf dieses diagnostische Hilfsmittel verzichten, so daß die angegebenen Krankheits-

stadien nur mit Einschränkung als exakt zu bezeichnen sind. Die Bedeutung der Lymphographie für die Lokalisation des Krankheitsprozesses und damit auch für die Wahl des therapeutischen Vorgehens wird durch eine Studie von S c h w a r z (112) erhellt; von 87 Hodgkin-Patienten waren vor der Lymphographie 38 (44 %) Stadium 3 zugeordnet; nach der Lymphographie mußten 61 Patienten (70 %) in Stadium 3 eingereiht werden, d.h. 47 % der Patienten im scheinbaren Stadium 1 oder 2 gehörten in Wirklichkeit Stadium 3 an.

Das anatomisch-klinische Krankheitsstadium des Einzelfalles zu Beginn der VLB-Behandlung ist in Tabelle I angegeben. In der Gruppe der Vorbehandelten gehörten 4 Patienten Stadium 2 A an, 6 Patienten befanden sich im Stadium 2 B, 1 Patient im Stadium 3 A, 3 Fälle waren im Stadium 3 B und bei einem Patienten handelte es sich um Stadium 4.

Von den nicht vorbehandelten Kranken befanden sich 2 im Stadium 1, 6 im Stadium 2 A, 8 im Stadium 2 B; bei je einem Fall handelte es sich um Stadium 3 A und 3 B und bei zwei Fällen um Stadium 4.

Behandlungsschema

Vincaläuboblastinsulfat wurde in wöchentlichen Intervallen appliziert. 10 mg VLB als Trockensubstanz wurden in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und innerhalb 1-2 Minuten intravenös injiziert. Auf die exakte intravenöse Lage der Injektionskanüle muß streng geachtet werden. Bei dieser Injektionstechnik haben wir in keinem Falle eine Phlebitis im Bereich der Injektionsvene gesehen. Außer den Cubitalvenen wurden auch die kleinlumigen Venen an Handrücken zur Injektion benutzt, ohne daß es zu Venenentzündungen kam. Lokale Entzündungserscheinungen am Ort der In-

jektion sind immer auf paravenöse Instillationen zurückzuführen. Die Initialdosis betrug in der Regel 10 mg VLB, im Mittel 0,14 mg/kg Körpergewicht. Die Folgedosis wurde jeweils in Abhängigkeit von der jedesmal vor der Injektion bestimmten Leukozytenzahl gewählt. Bei einer Leukozytenzahl über 4 000 pro cmm wurden 10 mg VLB appliziert (ganz vereinzelt wurde die Dosis auf 15 oder 20 mg gesteigert). Lag die Leukozytenzahl zwischen 3 000 und 4 000 pro cmm, wurde die Dosis auf 5 mg VLB reduziert. Bei einer Leukozytopenie unter 3 000 wurde die Behandlung für die Dauer einer Woche ausgesetzt und die nachfolgende Dosis nach dem angegebenen Modus gewählt.

Die Applikation des Zytostatikums erfolgte zunächst wöchentlich; war ein günstiges Remissionsstadium erreicht und ergaben die durchgeführten Kontrolluntersuchungen keine Hinweise auf Krankheitsaktivität, so wurden die Behandlungsintervalle auf 2, später auf 3 und 4 Wochen ausgedehnt. Der Rhythmus der Injektionsbehandlung entsprach der klinischen Besserung und der Normalisierung der objektiven Kriterien der Lymphogranulomatose. Die Behandlung wurde fast immer stationär eingeleitet und konnte in allen Fällen (Ausnahme Patient B.M., Fall 4) ambulant fortgesetzt werden.

Kriterien der Verlaufsbeurteilung

Eine zytostatische Behandlung stellt in jedem Fall einen einschneidenden Eingriff für den Gesamtorganismus dar. Eine eingehende und dauernde Beobachtung des Kranken ist unerlässlich. Zur Beurteilung der "Aktivität" der Lymphogranulomatose wurden neben den klinischen und röntgenologischen Untersuchungen folgende Kriterien herangezogen:

1. Hämogramm (Zahl der Erythrozyten, Retikulozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Differentialblutbild).
2. Alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität (aLPA).
3. Blutsenkungsgeschwindigkeit.
4. Plasmafibrinogen.
5. Gesamteiweiß im Blutserum und Serumelektrophorese.
6. Größe und Funktion der Milz.

Einteilung und Definition der Therapieergebnisse

Unter Berücksichtigung der subjektiven und objektiven Aktivitätskriterien wurden die Therapieergebnisse in 4 Gruppen zusammengefaßt.

Gruppe 1: Komplette Remission.

Normalisierung der lokalen klinisch und röntgenologisch erfaßbaren Krankheitssymptome sowie der übrigen Aktivitätskriterien (BSG, Elektrophorese, Plasmafibrinogen, alkalische Leukozytenphosphatase). Die Patienten besitzen eine weitgehend normale körperliche Leistungsfähigkeit.

Gruppe 2: Inkomplette Remission.

Es lassen sich noch einzelne Krankheitssymptome nachweisen, die sich aber gegenüber den Ausgangsbefunden wesentlich gebessert haben; BSG unter 25 mm n.W., Elektrophorese, Plasmafibrinogen und aLPA normal bis subnormal. Die körperliche Leistungsfähigkeit entspricht weitgehend derjenigen der Gruppe 1; die Patienten sind praktisch beschwerdefrei.

Gruppe 3: Partielle Remission.

Die objektiven Zeichen der Krankheitsaktivität haben sich nur teilweise zurückgebildet; klinisch und röntgenologisch sind noch lymphogranulomatöse Veränderungen nachzuweisen. Die körperliche Lei-

stungsfähigkeit ist eingeschränkt und erlaubt in der Regel keine länger dauernde körperliche Belastung.

Gruppe 4: Therapieversager.

Die objektiven Krankheitssymptome waren nicht wesentlich zu beeinflussen.

Mit dieser Gruppeneinteilung wurde versucht, die von K a r n o f s k y (67) angegebene Klassifizierung des Therapieeffektes anticancerogener Medikamente mit den vom gleichen Autor (68) inaugurierten "Kriterien zur Beurteilung des Leistungsstandes (Performance Status = PS)" zu vereinen; unberücksichtigt blieb dabei der Parameter Zeit. Unsere Gruppe 1 entspricht Karnofskys Kategorie I-C mit einem Leistungsstand von 100 %. Gruppe 2 umfaßt die Kategorie I-B mit einem PS von 90-100 %, Gruppe 3 kann mit Kategorie I-A mit einem PS von 60-70 % verglichen werden. Gruppe 4 entspricht der Kategorie 0.

Remissionsdauer

Für die in Tab.I angegebene objektive Remissionsdauer gilt die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Eintritt des Rezidivs, das durch Wiederauftreten (Gruppe 1) oder zunehmende pathologische Veränderungen eines Aktivitätszeichens (Gruppe 2 und 3) gekennzeichnet ist.

III. Behandlungsergebnisse

1. Allgemeine Übersicht

Die mit dem angegebenen Therapieschema erzielten Behandlungsergebnisse sind für den Einzelfall in Tab.I angegeben. Stichtag für die Beurteilung des Therapieerfolges, die Gesamtbehandlungsdauer und die während dieser Zeit applizierte VELBE-Dosis ist der 30.6.1966.

Bei 35 Patienten wurde in 9 Fällen (26 %) eine Vollremission und in 11 Fällen (31 %) eine inkomplette Remission erzielt; bei 13 Patienten (37 %) war nur eine partielle Remission zu verzeichnen und zweimal, d.s. in 6 % der Fälle, sprach die Behandlung nicht an.

Die Aufgliederung in Vorbehandelte und Nichtvorbehandelte ergibt folgende Häufigkeit der verschiedenen Therapieerfolgsgruppen:

	I. Vorbehandelte	II. Nichtvorbehandelte
1. Vollremission	20 %	30 %
2. Inkomplette Remission	13 %	45 %
3. Partielle Remission	60 %	20 %
4. Therapieversager	7 %	5 %

Diese Zusammenstellung zeigt in der Gruppe der Nichtvorbehandelten ein günstigeres Ergebnis insofern, als $\frac{3}{4}$ der Fälle ein sehr gutes bzw. gutes Behandlungsergebnis erzielten, während nur $\frac{1}{3}$ der vorbehandelten Fälle in gleich günstiger Weise ansprachen. Wir möchten das unterschiedliche Verhalten nicht allein auf die bei dieser Gruppe vorausgegangene Behandlung zurückführen, sondern darin auch eine Äußerung des sogenannten klinischen Tumorgesetzes (47a) sehen, nach dem mit zunehmender Krankheitsdauer die Therapieerfolge unabhängig von den angewandten therapeutischen

Tabelle I

Mit Vincleukoblastinsulfat (VLB) behandelte Patienten mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose (Stichtag der Beurteilung: 30.6.1966).

Fall	Pat. Geb.Dat.	Ge- schl.	Alter	Krank- heits- dauer	Krank- stadium	Krank- heits- beginn	Thera- pieer- folg	Objekt. Remiss. Dauer (Mon.)	Ges. Behandl. dauer (Mon.)	VLB-Dosis mg	Bemerkungen
<u>I. Vorbehandelte</u>											
1	A.G. 3.9.35	m	28 J.	15	2B	1	1	21	21	390	18,6
2	A.W. 8.9.35	m	26 J.	24	3A	1	1	23	19	245	12,9
3	B.K. 2.1.30	m	31 J.	33	3B	3	3	3	8	240	30,0
4	B.M. 21.2.06	w	57 J.	18	2B	3	3	5	5	170	34,0
5	D.J. 11.8.38	m	25 J.	15	2A	1	1	23	18	255	14,2
6	F.K. 24.9.10	m	52 J.	12	2B	3	3	4	6	235	39,2
7	H.A. 19.11.02	w	60 J.	15	2A	3	3	17	19	330	17,4
8	K.H. 8.6.48	w	13 J.	36	2A	2	2	10	15	350	23,3
9	K.E. 14.8.16	m	47 J.	15	2B	3	3	5	10	335	33,5
10	L.C. 16.9.39	w	22 J.	36	3B	3	3	2	9	300	33,3
11	M.H. 9.3.30	m	26 J.	96	4	4	4	-	2	130	65,0

VLB wegen Hepatitis
epid.abgesetzt

Rezidivremission
auf Natulan

Rezidivremission
auf Natulan

Rezidivremission
auf Natulan

Rezidivoperation

Subjekt. weiterhin
keine Beschwerden

Rezidivremission
auf Natulan

Exit. let. nach Ein-
bruch des lg. Milz-
tumors in Magen u.
Lunge

Remission auf hoch-
dosierte Glucocor-
ticoide

Tabelle I

12	R.H. 4.7.42	III	21 J.	21	2B	3	2	5	255	51,0	Rezidivremission auf Natulan
13	S.K. 4.2.11	III	53 J.	18	2B	3	3	7	225	32,1	Exit. let.
14	V.B. 12.1.31	W	32 J.	24	2A	2	10	21	465	22,1	Subjekt. weiterhin keine Beschwerden
15	W.H.	III	51 J.	78	3B	3	3	3	170	56,7	VLB wegen Polyneu- ritis abgesetzt.

II. Nicht vorbehandelte

16	B.H. 15.9.03	III	59 J.	24	2B	3	16	16	470	29,4	
17	F.L. 1.3.24	W	40 J.	18	2B	3	2	8	395	49,4	Rezidivremission auf Natulan
18	G.B. 7.12.35	III	15 J.	18	2B	1	16	16	320	20,0	
19	H.J. 7.12.35	III	29 J.	18	2A	1	14	14	260	28,6	
20	H.K. 11.9.23	III	41 J.	24	2A	4	-	4	175	43,7	Remission auf Natalan
21	H.J. 30.1.42	W	23 J.	1	1	1	6	14	245	17,5	Rezidivremission auf Telecobalt-Bestrahl.
22	K.G. 17.2.45	III	20 J.	3	3B	2	6	6	280	46,7	
23	L.O. 26.1.33	W	31 J.	16	2B	2	9	12	245	20,4	Rezidivremission auf Telecobalt-Bestrahl.
24	M.H. 27.10.29	W	34 J.	9	4	2	23	23	510	22,2	
25	M.H.	III	18 J.	54	2B(3B?)	2	5	11	215	19,5	Rezidivremission auf 2.VLB-Kur
26	M.M. 16.9.40	W	24 J.	-	2A	2	5	5	150	30,0	
27	M.B. 27.6.17	W	45 J.	40	3A	2	15	12	110	9,2	Rezidivremission auf Telecobalt-Bestrahl.

Tabelle I

28	R.H. 25.10.47	m	16 J.	9	2A	2	2	9	255	28,3	Rezidiv ohne ent- zündl. Blutreaktion
29	R.B. 20.5.51	m	13 J.	8	2B	1	20	20	395	19,7	
30	R.A. 7.7.32	w	33 J.	60	4	3	4	4	175	43,7	
31	S.W. 19.12.37	m	26 J.	17	2A	1	22	22	355	16,1	
32	S.W. 13.4.26	m	38 J.	8	2A	1	10	14	275	19,6	Subjekt. weiterhin keine Beschwerden
33	S.E. 16.5.40	w	24 J.	3	1	2	8	8	170	21,2	Remission nach Neck- dessection u. Tele- cobalt-Bestrahlung
34	W.F. 19.12.35	m	29 J.	23	2B	3	1	6	220	36,7	Subjekt. Besserung nach Telecobalt- bestrahlung
35	Z.R. 21.6.26	m	36 J.	3	2B	2	5	7	240	34,3	Rezidivremission auf Natulan

Maßnahmen abnehmen, bis sich schließlich eine allgemeine Therapieresistenz entwickelt.

In Tab.II sind die Therapieerfolgsgruppen den Krankheitsstadien gegenübergestellt. Es muß betont werden, daß die zwei Fälle, die sich im Krankheitsstadium 1 befanden, nur aus besonderen hier nicht weiter zu diskutierenden Gründen der chemotherapeutischen Behandlung zugeführt wurden. In beiden Fällen wurde später die primär indizierte Strahlentherapie mit Erfolg durchgeführt. Prozentuale Angaben sind wegen der z.T. sehr kleinen Fallzahlen nicht möglich. Aus Tab.II läßt sich aber ablesen, daß die Patienten ohne Allgemeinreaktionen (Krankheitsstadium 2 A und 3 A) grundsätzlich besser auf die Therapie ansprachen. Jedoch konnte mit der VELBE-Behandlung auch bei den Patienten mit Allgemeinerscheinungen (Krankheitsstadium 2 B) noch in etwa der Hälfte der Fälle eine Voll- oder inkomplette Remission erzielt werden.

Der mit VELBE zu erzielende Therapieeffekt ergab hinsichtlich des Geschlechts folgendes Verhalten:

	männlich (22 Fälle)	weiblich (13 Fälle)
1. Vollremission	8 Fälle (36 %)	1 Fall (8 %)
2. Inkomplette Remission	4 Fälle (18 %)	7 Fälle (54 %)
3. Partielle Remission	8 Fälle (36 %)	5 Fälle (38 %)
4. Therapieversager	2 Fälle (9 %)	-

Faßt man die Gruppe mit sehr gutem bzw. gutem Behandlungserfolg zusammen, so ergeben sich keine geschlechtstypischen Unterschiede, obgleich bei den Vollremissionen das männliche und bei den inkompletten Remissionen das weibliche Geschlecht ein günstigeres Verhalten zeigt.

Die mittlere Remissionsdauer beträgt bei den Vollremissionen 17,2 Monate, bei den inkompletten Remissionen 8,9 Monate und bei den Fällen mit partieller Remission 5,1 Monate.

Tabelle II

Therapieerfolg und Remissionsdauer (in Monaten) der verschiedenen Krankheitsstadien.

Krankheits- stadium	n	Therapieergebnisse (Gruppe)			
		1 n (Monate)	2 n (Monate)	3 n (Monate)	4
1	2	1(6) ↓	1(8) ↓		
2 A wRZ	10	4(10-23) (17,2) ↑	4(2-10) (6,7) →	1(17) ↓	1
2 B mRZ	14	3(16-21) (19) ↑	3(5-9) (6,3) ↓	8(1-16) (4,7) →	
3 A	2	1(23) ↑	1(15) ↓		
3 B mRZ	4		1(6) ↑	3(2-3) (2,6) ↓	
4	3		1(23) ↑	1(4) ↑	1
1 - 4	35	9(17)	11(9)	13(5)	2

n = Zahl der Fälle

mRZ = mittlere Remissionszeit

↑ = Remissionszeit wahrscheinlich länger

→ = Remissionszeit nur gering veränderlich

↓ = Remissionszeit endgültig

Über die möglicherweise eintretende Änderung dieser Zeiten gibt Tab. II Auskunft. Die Schwankungsbreite der objektiven Remissionszeiten ist beträchtlich; sie beträgt in der Gruppe der Vollremissionen 6-23 Monate, bei den unkompletten Remissionen 2-23 Monate und bei den Fällen mit partieller Remission 1-17 Monate. Auch hierin scheint sich ein nicht erfaßbarer Faktor der "Krankheitsaktivität" zu demonstrieren.

Die mittlere Remissionsdauer unseres Kollektivs erscheint unabhängig davon, ob bereits eine zytostatische oder radiotherapeutische Behandlung vorausgegangen war oder nicht, wie sich aus folgender Übersicht ergibt.

	Mittlere Remissionsdauer in Monaten Therapieergebnisse (Gruppe):		
	1	2	3
I. Vorbehandelte	22,3 Monate	10 Monate	4,9 Monate
II. Nichtvorbehandelte	14,6 Monate	9,7 Monate	5,7 Monate

Die Differenz zwischen Vorbehandelten und Nichtvorbehandelten der Therapieerfolgsgruppe 1 ist z.T. darauf zurückzuführen, daß die Behandlungszeit der letzteren kürzer ist. Insgesamt aber müssen die Angaben über die beobachteten Remissionszeiten als vorläufig betrachtet werden, da sich noch etwas mehr als ein Drittel der Patienten, bei denen mit VELBE ein therapeutischer Effekt zu erzielen war, in der Remissionsphase befindet.

2. Dosierung von VELBE

Die während der Behandlung applizierte VELBE-Dosis betrug sowohl bei den Vorbehandelten als auch Nichtvorbehandelten im Mittel 273 mg (110-510 mg), was einer mittleren Dosis von 29,2 mg pro Behandlungsmonat entspricht. Die Verteilung

dieser Menge erfolgte jedoch nicht linear über die Behandlungszeit; je nach Besserung der klinischen und biologischen Befunde wurde die zwar immer in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl gewählte Einzeldosis durch Vergrößerung der Injektionsintervalle zu einer reduzierten Dosis pro Zeiteinheit. In gewisser Weise äußert sich in der möglichen Dosisreduzierung der Therapieerfolg oder anders ausgedrückt, in der nicht möglichen Dosisreduzierung, die "Aggressivität" der Erkrankung. Die mittlere, monatlich verabfolgte VELBE-Dosis betrug in der Gruppe der Vollremissionen 17,5 mg, bei den inkompletten Remissionen 25,2 mg und bei den partiellen Remissionen 37,4 mg. Die Therapieversager erhielten im Mittel 54,3 mg VELBE pro Behandlungsmonat. Nur bei Patientin M.E. (Fall 27) konnte wegen einer Leukozytopenie, die aber schon zu Behandlungsbeginn bestand, keine optimale VELBE-Dosis verabfolgt werden.

Wie bereits gesagt, betrug die Einzeldosis in der Regel 5 oder 10 mg VELBE. In 8 Fällen wurde diese Dosis vorübergehend auf 15 mg, in zwei Fällen auf 20 mg erhöht, ohne daß hierdurch jedoch eine wesentliche Besserung des Krankheitszustandes eingetreten wäre. Demgegenüber haben wir in Fällen mit vorübergehender Verschlechterung des Gesamtzustandes durch Verkürzung der Injektionsintervalle auf eine Woche, wenn diese zuvor auf zwei oder vier Wochen ausgedehnt waren, einige Male die Kuppierung der Progression gesehen.

Dosierung und Nebenwirkung von VELBE stehen in engem Zusammenhang. Abgesehen von dem leukozytopenischen Effekt steht nach den Angaben der Literatur und auch unseren Erfahrungen die neurotoxische im Vordergrund, die bei vielen Behandelten in mehr oder weniger ausgeprägter Form in Erscheinung tritt. Es läßt sich dabei aber nicht immer entscheiden, ob es sich bei der beobachteten Neuropathie um eine Folge der Medikamentenwirkung oder um ein neurologisches Symptom bei Lymphogranulomatose (45) handelt. Unab-

hängig von dieser Fragestellung können wir feststellen, daß zwar häufig während der zytostatischen Behandlung mit VELBE neuropathische Beschwerden und Symptome auftraten, daß aber mit der von uns gewählten relativ niedrigen Dosierung nur in einem Falle (Pat. W.H., Fall 15) von M.Hodgkin die Behandlung wegen Polyneuritis abgesetzt werden mußte.

3. Das Verhalten des Körpergewichts während der VELBE-Behandlung

Gewichtsverlust gehört neben Lymphknotenschwellung zu den häufigsten Frühsymptomen der Lymphogranulomatose (36,49,92), die den Patienten veranlassen, einen Arzt aufzusuchen. Auch der spätere Krankheitsverlauf ist häufig durch die infolge Appetitlosigkeit und Aufzehrung bedingte Gewichtsreduzierung gekennzeichnet. Von einer effektvollen Behandlung müßte demnach eine günstige Beeinflussung dieses Krankheitssymptoms zu erwarten sein.

In Tab.III ist das Körpergewicht der Hodgkin-Patienten zu Beginn der VELBE-Behandlung angegeben; es wurde dem Sollgewicht, d-h. dem Idealgewicht von Personen gleicher Größe und gleichen Alters gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, daß 17 Patienten (49 %) ein Untergewicht hatten, im Mittel 8,1 kg (1,8-18,5 kg). Demgegenüber betrug das Übergewicht der übrigen Patienten im Mittel 6,0 kg (2,5-16,3 kg).

In der Tab. sind auch die effektiven Gewichtsveränderungen im Verlauf der Therapie angegeben, und zwar nach einem und zwei Monaten Behandlungsdauer, sowie die maximale Gewichtsänderung während der Remissionsphase. Unabhängig vom sonstigen Therapieerfolg trat beim Ansprechen der Behandlung in der Regel eine mehr oder weniger große Gewichtszunahme ein sowohl bei den zuvor Untergewichtigen als auch Überge-

Tabelle III

Das Körpergewicht (KG in kg) während der Behandlung mit Vincal-
leukoblastinsulfat (VLB).

Nr.	Pat.	Ist	Soll	Über- (+) Unter-(-) Gewicht	Zunahme (+), Abnahme (-) des KG nach 1 Monat	2 Monaten	maximal
-----	------	-----	------	-----------------------------------	--	-----------	---------

I. Vorbehandelte

1	A.G.	72,0	70,5	+ 1,5	+ 0,8	+ 0,8	+ 4,8
2	A.W.	66,0	75,5	- 8,5	+ 1,7	+ 2,2	+ 5,5
3	B.K.	59,2	71,1	- 11,9	+ 4,8	+ 8,8	+ 9,8
4	B.M.	46,9	62,1	- 15,2	+ 0,6	+ 0,4	- 1,9
5	D.J.	71,0	64,8	+ 6,2	+ 1,9	+ 1,9	+ 3,5
6	F.K.	65,5	84,0	- 18,5	+ 1,9	+ 4,0	+ 4,5
7	H.A.	68,0	62,5	+ 5,5	+ 1,5	- 0,6	+ 2,1
8	K.H.	68,9	58,6	+ 10,3	+ 0,2	+ 1,9	+ 1,9
9	K.E.	82,7	79,1	+ 3,6	+ 3,7	+ 11,3	+ 15,2
10	L.C.	67,2	62,3	+ 4,9	+ 1,8	+ 1,1	+ 1,9
11	M.H.	62,0	72,5	- 10,5	- 2,1	- 5,0	- 7,0
12	R.H.	68,0	77,5	- 9,5	- 0,7	+ 0	- 1,0
13	S.K.	76,5	71,5	+ 5,0	+ 4,5	+ 5,0	+ 6,0
14	V.E.	67,0	63,2	+ 3,8	+ 3,2	+ 2,3	+ 7,0
15	W.H.	61,5	67,9	- 6,4	- 0,5	+ 3,5	+ 6,5

II. Nicht Vorbehandelte

16	B.H.	66,3	73,4	- 7,1	+ 4,3	+ 7,0	+ 7,7
17	F.L.	72,5	68,4	+ 4,1	- 3,5	- 3,0	- 3,5
18	G.E.	48,1	51,7	- 3,6	+ 6,7	+ 6,9	+ 10,3
19	H.J.	68,8	71,9	- 3,1	+ 6,5	+ 10,0	+ 11,9
20	K.K.	76,2	71,1	+ 5,1	- 2,4	- 1,8	- 8,7
21	H.J.	57,3	53,5	+ 4,2	+ 1,1	+ 3,1	+ 6,1
22	K.G.	64,0	69,9	- 5,9	+ 3,6	+ 7,0	+ 8,5
23	L.C.	63,5	60,1	+ 3,4	+ 3,5	+ 4,7	+ 10,1
24	M.H.	72,0	63,8	+ 8,2	- 4,6	- 7,0	+ 0,6
25	M.H.	48,9	61,6	- 12,7	+ 10,5	+ 11,8	+ 12,3
26	M.M.	43,0	51,6	- 8,6	+ 3,2	+ 3,0	+ 5,0
27	M.E.	64,2	69,1	- 4,9	+ 2,4	+ 2,5	+ 5,0
28	R.H.	56,0	57,9	- 1,9	+ 1,2	+ 2,5	+ 6,2
29	R.B.	42,3	50,8	- 8,5	+ 8,4	+ 10,7	+ 21,7
30	R.A.	71,0	63,2	+ 6,8	+ 4,0	+ 7,0	+ 10,0
31	S.W.	78,0	75,5	+ 2,5	+ 2,2	+ 4,6	+ 9,0
32	S.W.	82,5	73,2	+ 9,3	+ 2,0	+ 1,5	+ 7,5
33	S.E.	59,4	61,2	- 1,8	+ 2,1	+ 3,1	+ 3,1
34	W.F.	92,2	84,0	+ 8,2	+ 1,9	+ 2,8	+ 1,9
35	Z.R.	89,7	76,4	+ 16,3	+ 0,3	+ 2,1	+ 2,8

Ist = Gewicht zu Beginn der Behandlung mit VLB.

Soll = Durchschnittsgewicht von Personen gleicher Größe und
gleichen Alters; nach Society of Actuaries (Hrsg.), Build
And Blood Pressure Study, Bd 1, Chicago 1959.

wichtigen. Die Gruppe mit Untergewicht nahm im Mittel 8,4 kg (3,1-21,7 kg) zu. Die als übergewichtig zu bezeichnenden hatten im Mittel eine Gewichtszunahme von 5,0kg (1,9-15,2 kg).

Der beachtliche Anstieg des Körpergewichts um 21,7 kg bei dem jugendlichen Patienten R.B. (Fall 28) war mit einer Zunahme der Körpergröße um 15 cm auf 175 cm verbunden.

Bei drei Patienten (Fall 4, 12, 17) trat während der Remissionsphase ein Gewichtsverlust (Mittel 2,1 kg) ein. Dabei ist die Abnahme des Körpergewichts bei Pat. M.L. (Fall 17) zum größten Teil auf die Ausschwemmung eines Ödems aus der linken Thoraxseite, der linken Mamma und des linken Armes zurückzuführen.

Ein stärkergradiger Gewichtsverlust war nur bei den Therapieversagern (Fall 11 und 20) festzustellen, die während der Behandlungszeit 7,0 bzw. 8,7 kg an Gewicht abnahmen.

Die in der Regel während der durch VELBE herbeigeführten Remission auftretende Besserung des Ernährungszustandes äußerte sich schon nach den ersten Injektionen in einer Appetitsteigerung, wobei der häufig auftretende Ekel vor bestimmten Speisen, besonders gegen Fleisch, verschwand. In keinem Falle bestanden klinische Hinweise auf Flüssigkeitsretention als Ursache der Gewichtszunahme.

4. Das Verhalten des Fiebers unter der VELBE-Behandlung

Länger andauerndes Fieber, für dessen Auftreten sich keine sonstigen Anhaltspunkte gewinnen lassen, rechnet K a p l a n (65) zu den Allgemeinerscheinungen der Lymphogranulomatose. Als Ursache des Fiebers und auch anderer, z.B. allergischer Erscheinungen könnten heterologe Tumoreiweiße oder andere Stoffwechselprodukte der Hodgkin-Zellen in Frage kommen (48,92).

Temperaturerhöhungen gehören zu den häufigsten Symptomen der Lymphogranulomatose (36,47-49). Dabei können sowohl der von P e l und E p s t e i n beschriebene Fiebertypus als auch andere weniger gesetzmäßige Schwankungen der Körpertemperatur bis zu kontinuaähnlichen Fieberformen auftreten (46).

Bei unserem Patientengut war in 14 Fällen (40 %) zu Beginn der VELBE-Behandlung eine Temperaturerhöhung festzustellen; davon hatten 7 Patienten subfebrile Temperatursteigerungen, die restlichen 7 hatten Fieber über 38°C. Bei zwei weiteren Fällen war das Fieber auf eine interkurrente bakterielle Infektion zu beziehen (Fall 11 mit einem periproktischen Coli-Abszeß, Fall 24 mit Pleuropneumonie und sekundärer Wundheilung nach Thorakotomie), weshalb sie bei den nachfolgenden Betrachtungen auszuschließen sind.

Bei 6 Patienten (Fall 3, 9, 13, 15, 17 und 29) mit fieberhaftem Krankheitsverlauf konnte das Verhalten der Körpertemperatur nach Einleitung der VELBE-Behandlung beobachtet werden; die rectal gemessene Körpertemperatur schwankte bei diesem Kollektiv zwischen 38,2 und 40°C. Nach der ersten Injektion normalisierte sich bei 5 Patienten die Temperatur innerhalb eines oder mehrerer Tage; nur bei Fall 15 hielten subfebrile Temperatursteigerungen nach der zweiten VELBE-Injektion noch eine Woche lang an, um dann ebenfalls auf Normwerte abzusinken. Abb.2 zeigt das Verhalten der nachmittags gemessenen Körpertemperatur dieser sechs

Patienten während der ersten zwei Behandlungswochen. Die in allen Fällen festzustellende gleichgerichtete Temperaturänderung läßt darauf schließen, daß es sich um einen Therapieeffekt handelt und nicht um einen auch pathophysiologischerweise vorkommenden undulierenden Temperaturverlauf. Auch bei dem 7. Patienten (Fall 16) bestand eine Woche nach Behandlungsbeginn kein Fieber mehr; ebenso haben sich die subfebrilen Temperatursteigerungen nach Einsetzen der zytostatischen Behandlung normalisiert.

Der günstige fiebersenkende Effekt der VELBE-Therapie trat sowohl bei vorbehandelten, also älteren Krankheitsfällen, als auch bei unbehandelten Patienten ein. Es ist darauf hinzuweisen, daß sonstige fiebersenkende Mittel oder Antibiotika während der Beobachtungszeit nicht gegeben wurden.

5. Das Verhalten der Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) und der Glutamatpyruvattransaminase (GPT) im Blutserum während der VELBE-Behandlung

Bei 31 Fällen wurde in den ersten Behandlungsmonaten, während denen die größte VELBE-Dosis pro Zeiteinheit appliziert wurde, regelmäßig die Serumaktivität der GOT und GPT bestimmt. Insgesamt wurden 388 Fermentbestimmungen durchgeführt; die Einzeluntersuchungen erfolgten jeweils eine Woche nach der vorausgegangenen Injektion.

In 27 Fällen wurden bei 324 Untersuchungen normale Transaminaseaktivitäten festgestellt.

Bei 3 Patienten (Fall 1, 15, 16) ergab sich bei 43 Bestimmungen 10mal eine geringgradige Erhöhung der Fermentaktivität: GOT maximal 51,5 Wroblewski-Einheiten, GPT maximal 59 Wroblewski-Einheiten. Die leichte Steigerung der GOT- und GPT-Aktivität sowie der gleichzeitig bestimmten alkalischen Serumphosphatase-Aktivität lag bei Fall 16 jedoch

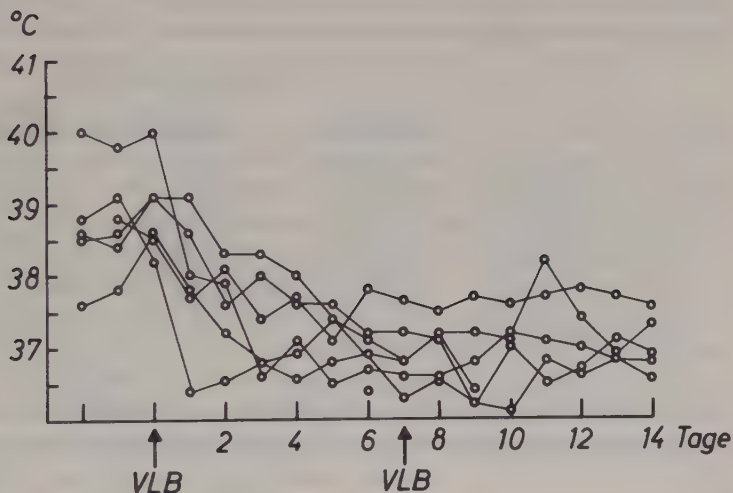


Abb. 2. Das Verhalten des Fiebers bei 6 Patienten mit Lymphogranulomatose zu Beginn der Behandlung mit VELBE

schon vor der VELBE-Behandlung vor. Die bei Fall 1 nach Injektion von 230 mg VELBE und bei Fall 5 nach 155 mg VELBE durchgeführte Bromsulphalein-Retentionsprobe ergab mit 0,0 % Farbstoffretention normale Werte.

Bei Patient R.H. (Fall 28) war das Ergebnis von 21 Fermentbestimmungen 12mal gering und 7mal deutlich pathologisch verändert: GOT maximal 109 Wr.-E., GPT maximal

180 Wr.-E. Eine Abhängigkeit der festgestellten Fermentaktivitätssteigerung von der verabfolgten VELBE-Dosis bestand aber nicht, d.h. die höchsten Fermentaktivitäten waren bei relativ niedrigen VELBE-Dosen festzustellen.

In sechs Fällen liegt das Ergebnis von wiederholt durchgeführten Bromsulphalein-Retentionsproben vor:

	Farbstoffretention		
	vor der Behandlung	nach der Behandlung	VELBE- Dosis
Pat. A.G. (Fall 1)	5,6 %	0,0 %	230 mg
D.J. (Fall 5)	0,0 %	0,0 %	155 mg
H.A. (Fall 7)	13,6 %	8,8 %	190 mg
L.C. (Fall 10)	8,2 %	0,0 %	175 mg
V.E. (Fall 14)	12,3 %	0,0 %	115 mg
H.K. (Fall 20)	5,2 %	7,1 %	165 mg

Die vorliegenden Resultate deuten eher auf eine Besserung der exkretorischen Leberfunktion nach VELBE-Behandlung hin.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich aufgrund der Bestimmung der GOT- und GPT-Aktivität im Blutserum und der Bromsulphalein-Proben keine Hinweise für eine VELBE-induzierte Leberschädigung ergeben.

6. Das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des Plasma-Fibrinogens bei Lymphogranulomatose im Verlauf der Behandlung mit VELBE

Die Beobachtung der zu den einfachsten und zugleich klinisch bedeutsamsten Untersuchungsmethoden gehörenden BSG ist vor allem zur Beurteilung von Entzündungsaktivität und Krankheitsverlauf von besonderer Bedeutung, zumal durch die BSG die Veränderungen des gesamten Blutplasmas erfaßt werden (142,94). Die senkungsspezifischen Proteine, die sog.

Agglomerine, zu denen u.a. das Fibrinogen, das Coeruloplasmin und das Haptoglobin gehören, führen zu einer Senkungsbeschleunigung (103,104).

Die Bedeutung des Fibrinogens für die Senkungsbeschleunigung ist schon längere Zeit bekannt. Nach Odenthal (94) besteht eine statistische Signifikanz zwischen der Höhe der BSG und dem Plasmafibrinogen.

Die Hyperfibrinogenämie ist neben charakteristischen Albumin- und Globulinverschiebungen nach Wuhrmann (142) ein Kennzeichen eines akut-entzündlichen oder nekrotisierenden Krankheitsprozesses. Zu den mit Hyperfibrinogenämie einhergehenden Erkrankungen zählt auch die Lymphogranulomatose, wie bereits 1930 von Trautwein (122) beschrieben und auch von anderen Autoren (9,101) mitgeteilt wurde. Schulz (110) zog daher die Fibrinogenbestimmung zur Verlaufsbeobachtung beim Morbus Hodgkin heran, wobei er ein Absinken der Fibrinogenwerte während der Behandlung mit Urethan, Stickstofflost und Röntgenbestrahlung beobachtete. Ebenso sehen Bernard (4) und Croizat (9) in dem Verhalten des Fibrinogens ein Kriterium zur Beurteilung des Therapieeffektes bei Lymphogranulomatose.

Die BSG - es handelt sich im folgenden immer um den Einstundenwert nach Westergren - unseres Patientengutes vor und im Verlauf der Behandlung ist in Tab. IV aufgeführt. Die BSG des Kollektivs betrug im Mittel 68 mm n.W.; es bestand jedoch eine sehr große Streubreite zwischen 7 und 147 mm n.W. Bei den Vorbehandelten betrug der Mittelwert der BSG 71 mm n.W. (25-147 mm n.W.), bei den Nichtvorbehandelten 65 mm n.W. (7-126 mm n.W.).

In den verschiedenen anatomisch-klinischen Krankheitsstadien waren vor Beginn der Behandlung folgende Mittelwerte der BSG festzustellen:

Tabelle IV

Das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) im Verlauf der Behandlung mit VLB..

1-Stundenwert der BSG in mm nach Westergren.

Fall Nr.	Pat.	vor	Wochen		Monate		nach Behandlungsbeginn							
		2	4	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

I. Vorbehandelte Fälle

1	A.G.	79	-	19	10	6	6	18	6	8	18	3	3
2	A.W.	29	22	12	9	5	5	6	7	8	7	7	8
3	B.K.	76	-	24	29	62	73	87	128	110	138	x	
4	B.M.	35	48	41	40	82	46	39	x				
5	D.J.	30	4	3	3	2	2	1	2	2	2	1	1
6	F.K.	112	59	38	13	20	70	107	120	x			
7	H.A.	65	39	48	41	41	50	44	50	21	22	44	41
8	K.H.	43	16	21	7	8	16	9	19	12	10	28	19
9	K.E.	85	34	35	28	16	29	55	70	70	78	67	109
10	L.C.	66	-	22	27	55	99	105	118	120	127	113	106
11	M.H.	147	142	125	130	x							
12	R.H.	103	-	54	51	59	82	96	x				
13	S.K.	50	49	53	42	52	72	66	110	55	x		
14	V.E.	122	41	29	34	34	39	42	22	18	22	15	23
15	W.H.	25	-	24	20	13	22	x					

II. Nicht vorbehandelte Fälle

16	B.H.	117	86	54	21	14	15	14	21	43	30	33	25
17	F.L.	86	47	24	47	25	52	41	60	85	x		
18	G.E.	88	40	15	10	16	16	6	5	10	7	6	12
19	H.J.	100	22	16	10	8	8	5	7	11	6	6	3
20	H.K.	65	91	71	90	95	129	x					
21	H.J.	19	11	16	12	4	4	13	5	5	8	6	8
22	K.G.	103	47	7	11	4	30	27	15				
23	L.G.	61	33	12	7	17	9	5	12	19	65	74	67
24	M.H.	126	40	91	63	108	21	17	20	34	16	25	13
25	M.H.	85	-	17	4	3	5	8	28	-	64	121	116
26	M.M.	43	30	14	19	26	11						
27	M.E.	28	17	10	17	18	18	9	9	13	9	11	8
28	R.H.	7	5	11	12	12	12	8	10	9	11	8	x
29	R.B.	52	18	12	8	5	4	4	3	4	4	3	3
30	R.A.	84	47	25	29	29	25						
31	S.W.	12	4	6	8	9	6	8	4	4	6	2	3
32	S.W.	33	6	3	2	2	1	3	2	-	17	8	5
33	S.E.	17	28	9	15	8	8	13	11	8	12	x	
34	W.F.	88	26	9	33	-	-	91	130	138	x		
35	Z.R.	79	12	8	10	14	16	39	62	x			

Stadium 1 :	18 mm n.W.
" 2A:	58 mm n.W.
" 2B:	80 mm n.W.
" 3A:	28 mm n.W.
" 3B:	67 mm n.W.
" 4 :	119 mm n.W.

Die Aufgliederung der Fälle nach den Therapieergebnissen zeigte vor der Behandlung folgende Mittelwerte der BSG (Streubreite):

1. Vollremission	49 mm n.W. (12-100 mm n.W.)
2. Inkomplette Remission	65 mm n.W. (7-126 mm n.W.)
3. Partielle Remission	76 mm n.W. (25-112 mm n.W.)
4. Therapieversager	106 mm n.W. (65 und 147 mm n.W.)

Mit der Definition der Therapieerfolgsgruppen und der Zuordnung des Einzelfalles in die verschiedenen Gruppen (Tab.I) ist die zu erwartende Änderung der BSG im Verlauf der VELBE-Behandlung bereits dargestellt. Nachstehende Tab. kann daher nur als Ergänzung bereits getroffener Feststellungen angesehen werden.

Thapieergebnis (Gruppe)	Mittel der BSG		
	vor	nach Behandlungsbeginn 1 Monat	2 Monate
1. Vollremission	49 mm n.W.	11 mm n.W.	8 mm n.W.
2. Inkomplette Rem.	65 mm n.W.	21 mm n.W.	18 mm n.W.
3. Partielle Rem.	76 mm n.W.	35 mm n.W.	32 mm n.W.
4. Therapieversager	106 mm n.W.	98 mm n.W.	110 mm n.W.

Entsprechend dem Verhalten des Kollektivs ergibt sich aus den graphischen Darstellungen (Abb. 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13) des Verhaltens der BSG des Einzelfalles, daß das Ansprechen der Behandlung in der Regel schon nach kurzer Zeit, meistens nach 2-4 Wochen, durch den Rückgang der BSG-Beschleunigung gekennzeichnet ist. Ausnahmen hiervon bilden die Fälle, bei denen eine andere mit einer BSG-Beschleunigung einhergehende interkurrente Erkrankung bestand (Patient M.H., Fall 24).

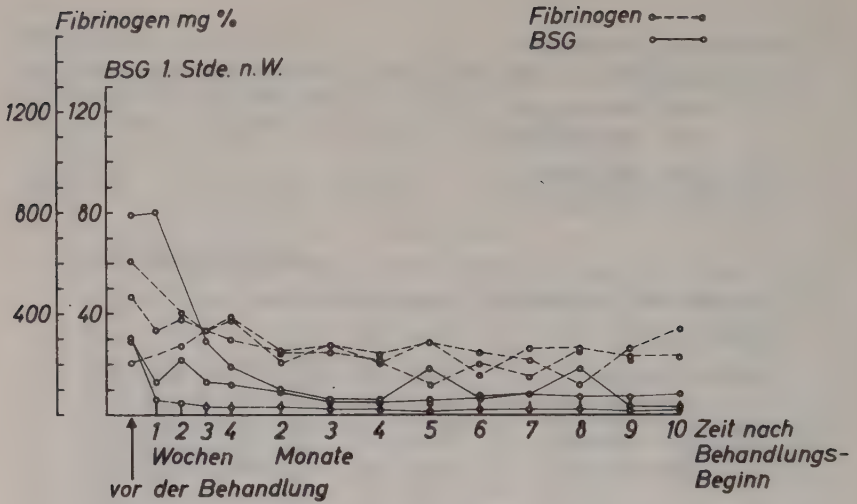


Abb. 3. Plasmafibrinogen und BSG bei 3 vorbehandelten Patienten mit Vollremission im Verlauf der Behandlung

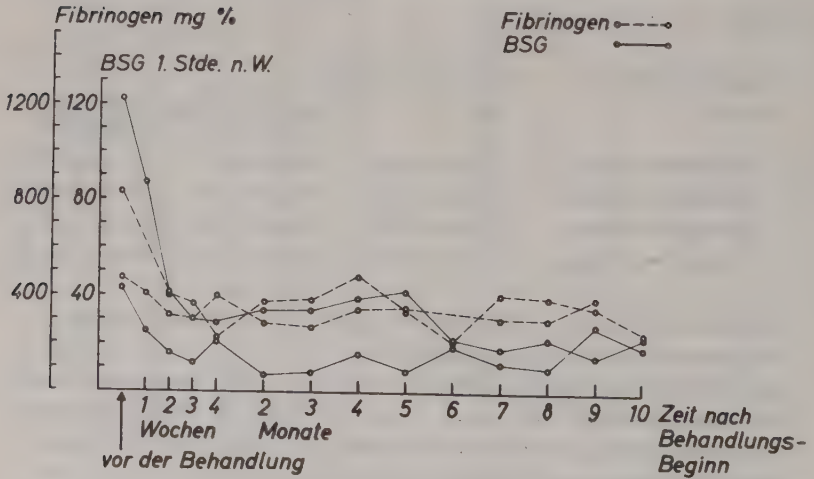


Abb. 4. Plasmafibrinogen und BSG bei 2 vorbehandelten Patienten mit inkompletter Remission im Verlauf der Behandlung

BSG 1.Stde. mm n.W.

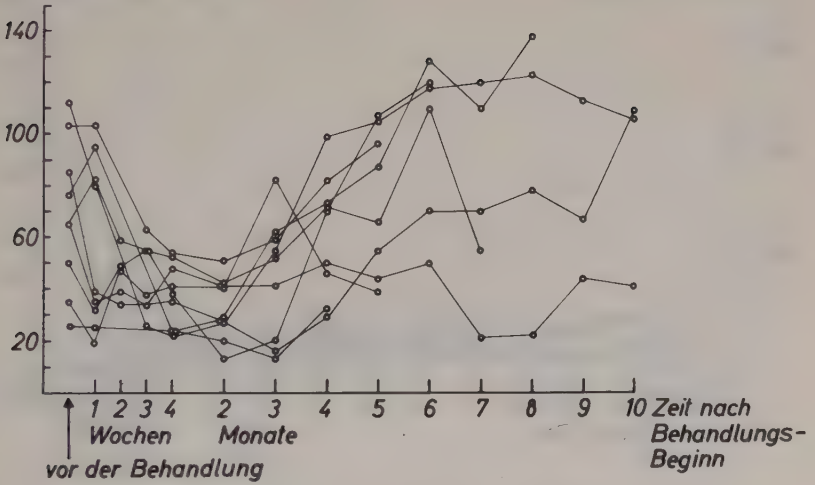


Abb. 5. Die BSG bei 9 vorbehandelten Patienten mit partieller Remission im Verlauf der Behandlung

Fibrinogen mg %.

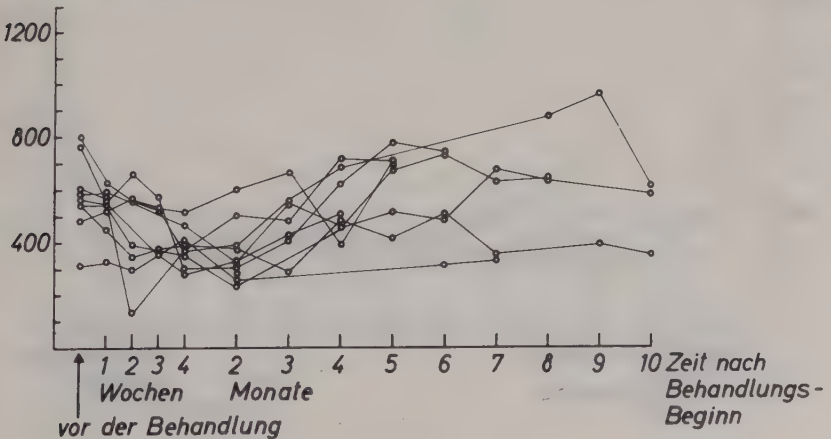


Abb. 6. Das Plasmafibrinogen bei 9 vorbehandelten Patienten mit partieller Remission im Verlauf der Behandlung

BSG 1. Stde. mm n. W.

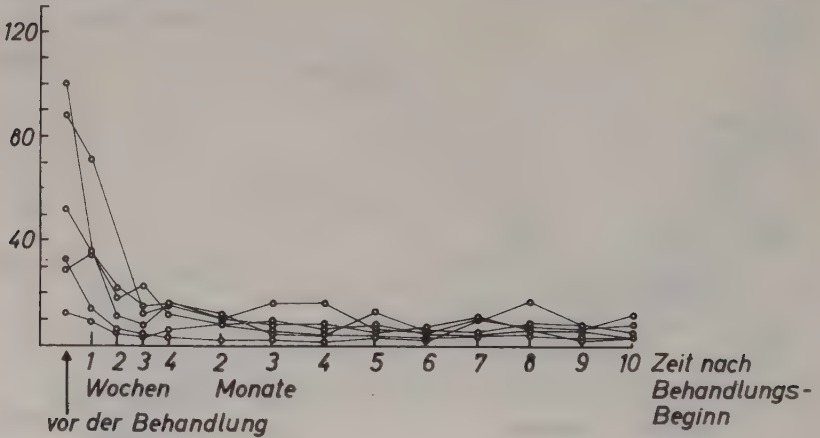


Abb. 7. Die BSG bei 6 nicht vorbehandelten Patienten mit Vollremission im Verlauf der Behandlung

Fibrinogen mg %

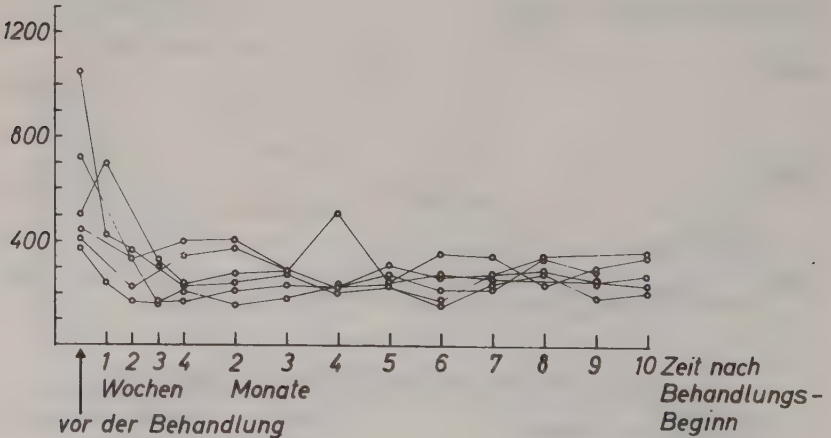


Abb. 8. Das Plasmafibrinogen bei 6 nicht vorbehandelten Patienten mit Vollremission im Verlauf der Behandlung

BSG 1. Stde. mm n.W.

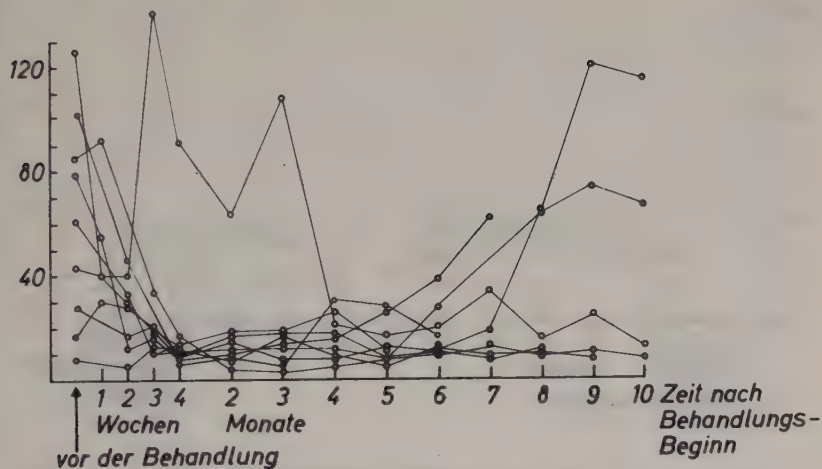


Abb. 9. Die BSG bei 9 nicht vorbehandelten Patienten mit inkompletter Remission im Verlauf der Behandlung

Fibrinogen mg %

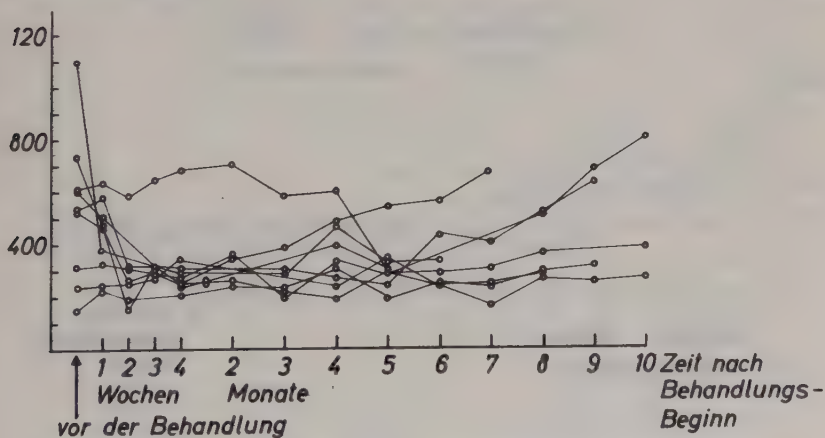


Abb. 10. Das Plasmafibrinogen bei 9 nicht vorbehandelten Patienten mit inkompletter Remission im Verlauf der Behandlung

BSG 1. Stde. mm n. W.

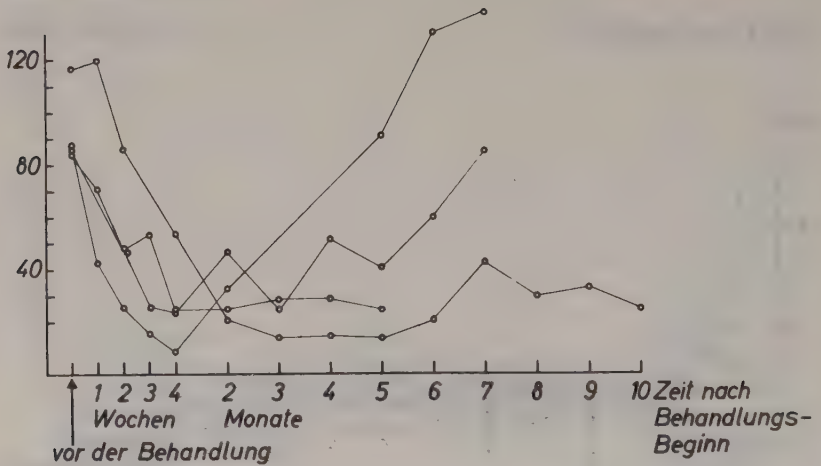


Abb. 11. Die BSG bei 4 nicht vorbehandelten Patienten mit partieller Remission im Verlauf der Behandlung

Fibrinogen mg %

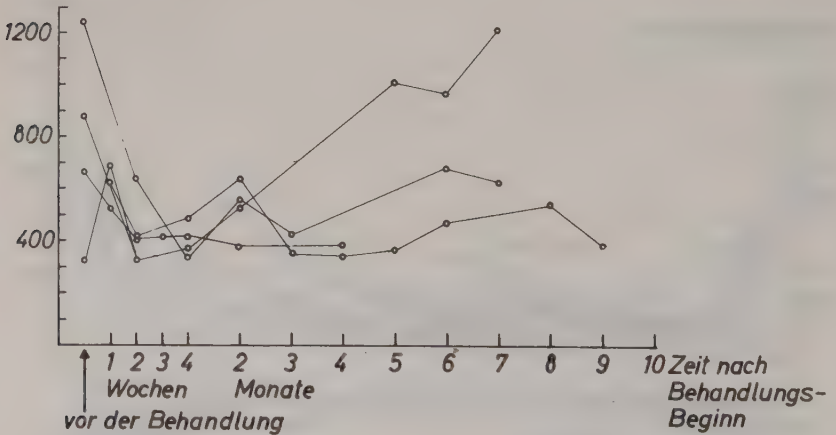


Abb. 12. Das Plasmafibrinogen bei 4 nicht vorbehandelten Patienten mit partieller Remission im Verlauf der Behandlung

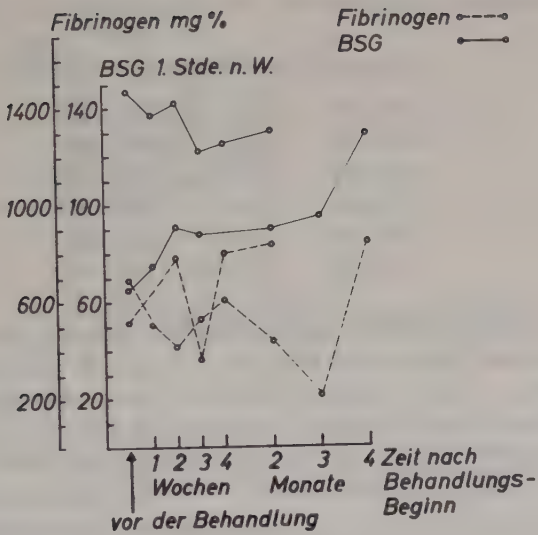


Abb. 13. Plasmafibrinogen und BSG bei 2 Patienten mit primärer VELBE-Resistenz (Therapieversager)

Hier mußte sich der Therapieerfolg zunächst an einem anderen Symptom der Lymphogranulomatose orientieren.

In Abb. 14 ist die Verteilung der Plasmafibrinogenwerte in den dekadischen Altersstufen dargestellt. Die Mittelwerte liegen mit Ausnahme der Altersklasse der 40- bis 50-jährigen beträchtlich über dem von Schulz (110) angegebenen alterstypischen Mittelwert eines gesunden Kollektivs.

Altersklasse	Mittelwert des Plasmafibrinogens	
10-20 Jahre	578 mg%	(149 - 1090 mg%)
21-30 Jahre	523 mg%	(204 - 1050 mg%)
31-40 Jahre	700 mg%	(446 - 1242 mg%)
41-50 Jahre	432 mg%	(244 - 544 mg%)
51-60 Jahre	538 mg%	(312 - 763 mg%)
61-70 Jahre	703 mg%	(541 und 870 mg%)

Abb. 14 zeigt auch die Verteilung der Einzelwerte bei den Vorbehandelten und Nichtvorbehandelten. In beiden Gruppen fanden sich Fälle, die unterhalb des altersentsprechenden Normwertes liegen. Unter Berücksichtigung des Mittelwertes der entsprechenden Altersklasse und der klinischen Feststellung, daß alle Patienten in einer Krankheitsprogression waren, ergibt sich daraus die Schlußfolgerung, daß in unserem Kollektiv die aktive Lymphogranulomatose in der Regel durch eine Hyperfibrinogenämie gekennzeichnet ist, daß aber auch normale Plasmafibrinogenwerte die evolutive Phase der Lymphogranulomatose nicht ausschließen.

Als Mittelwert des Plasmafibrinogens ergaben sich vor der Behandlung in den verschiedenen Therapieerfolgsgruppen folgende Werte (Streubreite):

1. Vollremission	529 mg% (204 - 1050 mg%)
2. Inkomplette Remission	555 mg% (149 - 1090 mg%)
3. Partielle Remission	639 mg% (312 - 1242 mg%)
4. Therapieversager	600 mg% (510 und 690 mg%)

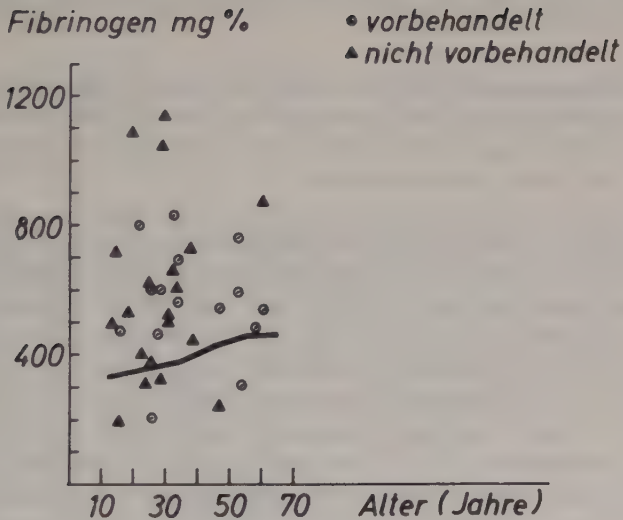


Abb.14: Die Plasmafibrinogenwerte in bezug auf das Alter bei vorbehandelten und nichtvorbehandelten Patienten.

Der Effekt der Behandlung zeigte sich auch hinsichtlich des Plasmafibrinogens in der Normalisierung erhöhter Werte.

Therapieergebnis (Gruppe)	Mittelwert des Plasmafibrinogens		
	vor	nach Behandlungsbeginn 1 Monat	2 Monate
1. Vollremission	529 mg%	292 mg%	269 mg%
2. Inkomplette Rem.	555 mg%	313 mg%	314 mg%
3. Partielle Rem.	639 mg%	390 mg%	409 mg%
4. Therapieversager	600 mg%	702 mg%	635 mg%

Auch für den Einzelfall (Tab. V, Abb. 3, 4, 6, 8, 10, 12, 13) gilt das gleiche, was bereits bezüglich des Verhaltens der BSG gesagt wurde.

Mit der Resistenzentwicklung gegen das Zytostaticum kommt es zum Wiederanstieg des Plasmafibrinogens. Der Mittelwert des Plasmafibrinogens derjenigen Fälle, die in ein Rezidiv kamen, ist in Abb. 17 dargestellt.

Beim Vergleich von BSG und Fibrinogenspiegel des Einzelfalles fällt auf, daß nicht in allen Fällen Übereinstimmung zwischen beiden Größen besteht: z.B. Fall 3⁴ mit normalem Fibrinogen und stark beschleunigter BSG. Die gleiche Beobachtung ist, wenn auch nicht so stark ausgeprägt, bei den Fällen 5 und 13 zu machen. Eine ähnliche Diskrepanz trat bei Fall 7 im Verlauf der Behandlung auf. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß dieses unübliche Verhalten möglicherweise durch die Vermehrung des Haptoglobins zu erklären ist, das ja ebenfalls zu den sekungsbeschleunigenden Proteinen gehört. Die Bestimmung des Haptoglobins wurde von uns erst zu einem späteren Zeitpunkt zur Verlaufsbeobachtung der Lymphogranulomatose herangezogen, weshalb hier nur dieser globale Hinweis möglich ist.

7. Die Veränderungen der Serumeiweißkonstellation während der VELBE-Behandlung

Nach W u h r m a n n und M ä r k i (142) ist die Lymphogranulomatose in ihrer progressiven Phase durch eine akutentzündliche Serumeiweißkonstellation ausgezeichnet. Diagnostische Rückschlüsse können aber aufgrund der Dysproteinämie nicht gezogen werden. Bei dieser unspezifischen Serumeiweißverschiebung ist die alpha-2-Globulinvermehrung mit gleichzeitiger Albuminverminderung umso ausgeprägter, je akuter und prognostisch ungünstiger die Erkrankung in Erscheinung tritt.

Tabelle V

Das Verhalten des Plasmafibrinogens (mg%) im Verlauf der Behandlung mit VLB.

Fall Nr.	Pat.	vor		Wochen		Monate		nach Behandlungsbeginn						
				2	4	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I. Vorbehandelte Fälle														
1	A.G.	607	402	376	204	277	237	283	152	258	253	215	226	
2	A.W.	464	376	297	250	277	204	-	244	217	116	256	335	
3	B.K.	566	548	282	330	547	462	673	732	627	646	x		
4	B.M.	484	567	514	600	666	389	699	x					
5	D.J.	204	270	385	244	244	211	118	201	145	252	228	223	
6	F.K.	762	660	300	303	402	627	778	738	x				
7	H.A.	541	343	389	376	240	481	415	502	354	-	390	353	
8	K.H.	475	317	398	282	269	346	349	-	306	302	390	-	
9	K.E.	544	391	350	231	-	356	515	481	673	633	-	583	
10	L.C.	607	132	368	390	558	686	729	774	-	877	965	619	
11	M.H.	690	772	798	835	x								
12	R.H.	800	561	369	501	481	719	706	x					
13	S.K.	312	297	411	259	-	-	-	315	330	x			
14	V.E.	831	402	224	376	382	418	343	216	407	391	351	250	
15	W.H.	596	-	465	328	428	508	x						
II. Nicht vorbehandelte Fälle														
16	B.H.	877	422	488	639	353	340	372	473	-	541	387	-	
17	F.L.	1242	638	338	560	424	-	-	679	624	x			
18	G.E.	719	330	400	407	287	502	244	355	346	237	298	344	
19	H.J.	1050	366	229	241	273	200	-	275	256	-	244	271	
20	H.K.	510	415	607	435	215	844	x						
21	H.J.	402	224	344	371	-	214	309	261	-	287	250	234	
22	K.G.	1090	366	300	302	281	479	347	330					
23	L.C.	521	313	310	283	303	270	244	433	405	522	633	-	
24	M.H.	610	584	686	587	600	277	297	303	363	237	288	307	
25	M.H.	534	264	276	367	198	-	334	281	-	608	687	804	
26	M.M.	607	-	240	281	-	397	297						
27	M.E.	244	250	343	-	-	234	349	224	164	265	257	270	
28	R.H.	149	191	204	240	237	303	191	250	237	293	318	x	
29	R.B.	501	-	244	277	283	211	222	172	279	346	-	359	
30	R.A.	665	411	422	382	-	387							
31	S.W.	376	169	171	211	231	294	237	151	236	279	187	203	
32	S.W.	446	248	205	154	187	-	272	213	219	342	287	-	
33	S.E.	316	316	250	264	218	191	294	245	251	287	x		
34	W.F.	323	330	376	528	-	-	1011	965	1208	x			
35	Z.R.	732	151	256	349	389	488	543	567	682	x			

W i l d h a c k (133) ordnet die beim Morbus Hodgkin beobachteten Dysproteinämietypen 3 Gruppen zu:

Gruppe A: Fälle mit geringen Abweichungen vom Normalen.

Gruppe B: Fälle mit alpha-2-Globulinvermehrung über 13 rel. %.

Gruppe C: Fälle mit gamma-Globulinvermehrung über 25 rel. %
bei nur mäßig erhöhtem alpha-Globulin.

Gruppe A hat die günstigste, Gruppe B die schlechteste Prognose; Gruppe C nimmt eine Mittelstellung ein. Da aber z.B. nach erfolgreicher Behandlung, ein Übergang von der einen in die andere Gruppe möglich ist, sind prognostische Aussagen erst in Verbindung mit der Verlaufsbeobachtung nach der ersten Behandlung zu machen (36, 133). Anstelle der alpha-2-Globulinvermehrung tritt bei länger dauerndem Krankheitsverlauf die gamma-Globulinzunahme in den Vordergrund (142).

In Tab. VI ist die Serumeiweißkonstellation unserer Patienten vor der Behandlung angegeben. Normale Serumelektrophorese ergaben sich bei 4 Kranken (Fall 21, 28, 31 und 33). Bei dem Patienten H.I. (Fall 21) und S.E. (Fall 33) handelt es sich um Frühstadien der Erkrankung; bei ihnen waren anamnestisch erste Krankheitssymptome einen bzw. 3 Monate zuvor aufgetreten. Sowohl bei diesen beiden Patienten als auch bei Fall 31 äußerte sich die Krankheitsaktivität u.a. in einer ausgeprägten Erhöhung der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität. Die Besonderheit bei Patient R.H. (Fall 28) - worauf auch an anderer Stelle hingewiesen wurde - liegt im Fehlen entzündlicher Serumeiweißveränderungen sowohl vor der Behandlung als auch nach Eintritt des Rezidivs.

Eine alpha-2-Globulinvermehrung über 13 rel. % lag bei 20 Fällen (57 %) vor. Die alpha-2-Globulinvermehrung war bei den Vorbehandelten (11 Fälle = 75 %) häufiger als bei den Nichtvorbehandelten (9 Fälle = 45 %). Bei 2 Patienten (Fall 12 und 22) mit Erhöhung der alpha-2-Globulinfraktion war

Tabelle VI

Serumeiweiß-Konstellation vor der Behandlung mit Vincalco-
blastinsulfat (VLB).

II. Nicht vorbehandelte Fälle

Nr.	Pat.	BSG mm.u.W.	Plasma- fibri- nogen (mg %)	Ges. Eiw. (g %)	Elektrophorese (rel.%)				
					Alb	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
16	B.H.	117/123	877	6,7	38,3	6,9	20,0	17,4	17,4
17	F.L.	86/111	1242	6,5	39,4	13,4	15,8	15,1	16,3
18	G.E.	88/119	719	8,7	49,6	5,1	12,2	12,2	20,9
19	H.J.	100/110	1050	9,2	43,8	5,7	13,2	14,3	23,0
20	H.K.	65/95	510	7,2	54,4	3,8	10,9	13,5	17,4
21	H.J.	19/58	402	5,9	56,6	6,2	9,7	13,1	14,4
22	K.G.	103/112	1090	8,3	34,0	7,0	14,0	13,0	32,0
23	L.C.	61/89	521	7,8	48,2	8,4	11,9	15,2	16,3
24	M.H.	126/138	610	5,7	40,0	10,3	16,3	16,7	16,7
25	M.H.	85/121	534	5,4	42,7	8,3	13,8	12,4	22,8
26	M.M.	43/78	607	8,1	47,0	6,0	10,0	14,0	23,0
27	M.E.	28/50	244	6,5	49,5	5,4	8,3	13,1	23,7
28	R.H.	7/19	149	7,2	57,0	3,9	9,7	12,8	16,6
29	R.B.	52/89	501	7,2	35,8	10,2	18,2	12,5	23,3
30	R.A.	84/100	665	7,2	47,0	7,0	14,0	16,0	16,0
31	S.W.	12/21	367	7,5	58,0	3,7	9,0	10,5	18,8
32	S.W.	33/64	446	6,8	49,2	6,1	11,0	17,2	16,5
33	S.E.	17/37	316	6,9	58,2	3,5	7,6	11,8	18,9
34	W.F.	88/114	333	8,0	40,2	7,8	11,9	14,2	25,9
35	Z.R.	79/110	732	7,8	43,2	5,9	18,6	9,8	22,5

Tabelle VI

Serumeiweiß-Konstellation vor der Behandlung mit Vincalcalblastinsulfat (VLB).

I. Vorbehandelte Fälle

Nr.	Pat.	BSG mm.u.W.	Plasma fibrinogen (mg %)	Ges. Eiw. (g %)	Elektrophorese (rel.%)				
					Alb.	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
1	A.G.	79/114	607	7,8	44,0	8,6	15,0	13,4	19,0
2	A.W.	29/43	464	7,2	53,0	6,3	11,4	14,0	15,3
3	B.K.	76/100	566	5,5	37,0	12,3	16,0	11,6	23,1
4	B.M.	35/61	484	5,9	45,2	9,3	14,6	12,1	18,8
5	D.J.	30/61	204	7,8	53,9	5,9	12,4	11,3	16,5
6	F.K.	112/127	762	6,3	35,9	10,2	20,6	14,8	18,5
7	H.A.	65/100	541	6,8	47,4	5,7	11,0	13,0	22,9
8	K.H.	43/65	475	8,3	50,2	4,6	10,0	13,7	21,4
9	K.E.	85/90	544	7,6	34,2	9,6	17,4	16,2	22,6
10	L.C.	66/100	607	6,5	47,0	6,6	13,6	12,7	20,1
11	M.H.	147/157	690	5,9	44,3	11,2	16,5	14,5	13,5
12	R.H.	103/120	800	7,2	33,7	6,8	15,9	14,8	28,8
13	S.K.	50/79	312	7,2	40,0	9,0	13,0	17,0	21,0
14	V.E.	122/140	831	7,6	43,2	7,6	14,1	14,1	21,0
15	W.H.	25/41	596	5,2	41,7	10,1	16,1	16,8	15,8

außerdem ein gamma-Globulinanstieg über 25 Rel.% festzustellen. Diese beiden sowie Pat. W.F. (Fall 34), bei dem nur eine alpha-2-Globulinerhöhung auf 11,8 rel.% bestand, stellen die Fälle dar, die überhaupt eine stärkergradige Hypergammaglobulinämie aufwiesen.

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Serumeiweißkonstellation folgende Gliederung des Kollektivs:

1. Normale Serumelektrophorese: 4 Fälle (11 %).
2. Geringgradige Dysproteinämie (alpha-2-Globulin unter 13 rel.%, gamma-Globulin unter 25 rel.%): 10 Fälle (29 %).
3. Starke Vermehrung der alpha-2-Globulinfraction (über 13 rel.%): 20 Fälle (57 %).
4. Starke Vermehrung der gamma-Globulinfraction (über 25 rel.%): 1 Fall (3 %).

Unter der Behandlung mit VELBE ergab sich nach einmonatiger Behandlungsdauer nachfolgende Änderung in den oben aufgeführten 4 Gruppen:

Zu 1: Elektrophoresediagramm weiterhin normal.

Zu 2: 3 Fälle normalisiert; 6 Fälle mit persistierender geringer Vermehrung der gamma-Globuline; 1 Fall mit zunehmender Dysproteinämie (Patient H.K., Fall 20, Therapieversager).

Zu 3: In 16 Fällen alpha-2-Globulin normalisiert, in einem Fall wesentlich gebessert.

Zu 4: Elektrophoresediagramm normalisiert.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß von den 21 Fällen (Gruppe 3 und 4), die vor der Behandlung eine starke Dysproteinämie hatten, bei 17 eine Normalisierung und in einem Fall eine wesentliche Besserung eingetreten war. Das entspricht einem sehr guten Behandlungseffekt in 85 %. Zu den nicht beeinflussten Fällen gehört Patient M.H. (Fall 11), bei dem der Therapieversuch mit VELBE ein Mißerfolg war.

Wenngleich unter der Behandlung mit VELBE in der Regel zunächst eine bedeutende Besserung der Dysproteinämie eingetreten war, konnten hieraus aber keine sicheren Rückschlüsse über den weiteren Therapieverlauf gezogen werden. Bei den 21 Patienten mit erheblicher Verschiebung der Serumeiweiße trat in 12 Fällen nur eine partielle Remission ein; in 5 Fällen war nur eine inkomplette Remission und in 3 Fällen eine volle Remission zu erzielen. Ein Patient war, wie bereits gesagt, primär gegen VELBE resistent. Gliedert man aber die 21 Fälle in Vorbehandelte und Nichtvorbehandelte, so ergibt sich, daß bei 11 Vorbehandelten in je einem Falle eine volle Remission bzw. inkomplette Remission eintrat; bei 8 Fällen war nur eine partielle Remission zu erreichen. Demgegenüber war bei den 10 nichtvorbehandelten Patienten zweimal eine Vollremission, viermal eine inkomplette Remission und viermal eine partielle Remission zu erzielen. Das bedeutet, daß vorbehandelte Kranke, deren Rezidiv durch eine ausgeprägte Dysproteinämie gekennzeichnet ist, im allgemeinen schlechter auf die VELBE-Behandlung ansprachen.

Die besten Behandlungsergebnisse im Hinblick auf ihre Häufigkeit ergaben sich bei den 4 Fällen mit normaler Serumeiweißkonstellation zu Therapiebeginn: 3 Vollremissionen und 1 inkomplette Remission.

Bei 10 Fällen mit geringgradiger Dysproteinämie war in 4 Fällen eine Vollremission, in 4 Fällen eine inkomplette Remission und in einem Fall eine partielle Remission zu erzielen. Ein Patient dieser Gruppe erwies sich als Therapieversager.

8. Die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität bei Lymphogranulomatose und ihre Veränderungen während der zystostatischen Behandlung mit VELBE.

Von den isodynamen Esterasen hat die alkalische Phosphatase in der Hämatologie besondere Beachtung erlangt, seitdem G o m o r i (32) und T a k a m a t s u (119) unabhängig voneinander zytochemische Nachweismethoden entwickelt haben und W a c h s t e i n (127) 1946 ihr extrem entgegengesetztes Verhalten bei chronischer Myelose und entzündlich oder neoplastisch bedingten leukämoiden Reaktionen nachgewiesen hat.

Diese Phosphomonoesterase hydrolisiert bei einem pH-Optimum von etwa pH 9 eine Reihe von Monoestern der Phosphorsäure und ist an De- und Transphosphorylierungsvorgängen beteiligt (111). R u b i n i (102) stellte den inhibitorischen Effekt dieses Enzyms auf die Desoxyribonukleinsäure-Synthese fest.

Zum zytochemischen Nachweis der alkalischen Phosphatase werden außer der von G o m o r i (32) angegebenen sog. Succedanmethode, die als Substrat Natrium-Glycerophosphat benutzt, als Simultanmethode das Azo-Kupplungsverfahren (86), das von K a p l o w (65) in die Hämatologie eingeführt wurde, verwendet.

Mit der von G o m o r i (33) modifizierten Metallsalzmethode konnte F r i e d e r i c i (29) Enzymaktivität nur im Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten (Metamyelozyten, Stab- und Segmentkernigen) nachweisen. Dagegen fand sich in den Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten, Eosinophilen, Lymphozyten, Monozyten und Reticulumzellen sowie Erythroblasten histochemisch keine alkalische Phosphatase. Diese Untersuchungsergebnisse wurden von B o i v i n und R o b i n e a u x (6) bestätigt. Hinsichtlich der zytoplasmatischen Enzymlokalisation besteht Übereinstimmung mit dem

Azo-Kupplungsverfahren. Im Gegensatz zu *F r i e d e r i c i* ergaben die Untersuchungen von *L ö f f l e r* (78) den Nachweis von alkalischer Phosphatase auch in den Reticulumzellen des Knochenmarks und in den Erythroblasten.

S c h u b e r t und *M a r t i n* (106) fanden bei einem Fall von chronisch-myeloischer Leukämie während der terminalen Krankheitsphase alkalische Phosphatase-Aktivität auch in den Myeloblasten. *M i c u* und *M i h a i l e s c u* (91) konnten histochemisch alkalische Phosphatase in Sternberg-Reed-Zellen einzelner Fälle von Lymphogranulomatose nachweisen. Der Nachweis von Phosphatase ausschließlich im Zytoplasma der reifzelligen Granulozyten macht eine enge Korrelation mit den funktionellen Eigenschaften dieser Zellen wahrscheinlich (74, 100).

Eine semiquantitative Aussage über die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität in den Granulozyten wird durch das von *K a p l o w* (64) angegebene und allgemein angewandte Indexverfahren (Scoring technic) ermöglicht; es beruht auf der je nach Enzymaktivität unterschiedlichen Anfärbbarkeit des Zytoplasma, wodurch sich verschiedene Klassen enzympositiver Leukozyten abgrenzen lassen.

In zahlreichen Untersuchungen wurde das physiologische und pathophysiologische Verhalten geprüft. So zeigen sich im Laufe des Lebens charakteristische Änderungen der Phosphataseaktivität. Die höchsten Aktivitätswerte finden sich bei gesunden Neugeborenen, die niedrigsten im Senium. Von der Kindheit bis zum reifen Erwachsenenalter besteht eine etwa gleichbleibende Enzymaktivität (97, 120). Die histochemischen Untersuchungen (97) ergeben im Gegensatz zur biochemischen Enzymbestimmung (125), die insbesondere auch zyklus- (oestrogen-) abhängige Aktivitätssteigerungen bei der Frau zeigen konnte, keine geschlechtscharakteristischen Differenzen der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität. Dagegen zeigt sich auch histochemisch schon in der frühen

Schwangerschaft eine physiologische Aktivitätsvermehrung (88). Der Einfluß hormonaler Faktoren auf die alkalische Leukozytenphosphatase war schon durch die Untersuchungen von W i l t s h a w und M o l o n e y (135, 136), die unter ACTH und Nebennierenrindenderivaten einen Aktivitätsanstieg beobachteten, bekannt. Auch der Stress eines operativen Eingriffs führt zu einer Erhöhung der Enzymaktivität (66).

Die besondere Bedeutung der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität in der Hämatologie ergibt sich, wie in zahlreichen Beobachtungen gezeigt werden konnte, einmal aus den differentialdiagnostischen Aussagemöglichkeiten bei schwierig abzugrenzenden hämatologischen Krankheitsbildern, zum anderen aus dem prognostischen Wert auf Grund von Verlaufsbeobachtungen während der Therapie.

Von den nicht hämatologischen Erkrankungen zeigen die toxisch-infektiösen entzündlichen Krankheiten die höchsten Enzymaktivitäten (65, 89, 27). Auch L a m b e r s (74) bezieht die bei Coma diabeticum, Urämie, Lebercirrhose und Intoxikationen beobachteten hohen Aktivitätsgrade auf eine durch pathologische Stoffwechselprodukte hervorgerufene Stimulierung der granulozytären alkalischen Phosphatase. Im gleichen Sinne ist die Fermentaktivierung nach Applikation von Pyrifer (74) zu deuten.

Hinsichtlich der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität bei Lymphogranulomatose finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. K a p l o w (65) gibt für den Morbus Hodgkin unterhalb der Norm liegende Aktivitäten an. Die Schwankungsbreite der Enzymindices, die M e r k e r und H e i l m e y e r (89), K e i s e r und A l s l e b e n (69), L a c h e r und L e y (73), H a y h o e und Q u a g l i n o (44), B r e s s e l et al. (8) bei der Lymphogranulomatose gefunden haben, reicht von normalen bis zu mehr oder weniger stark erhöhten Werten. Wurde jedoch zwischen progressiven und regressiven

Krankheitsphasen unterschieden, so waren die in der Progression festgestellten alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivitäten gegenüber den Normalwerten deutlich erhöht (27, 69, 109). V a n n o t i (125) stellte mit biochemischen Methoden eine Erhöhung der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität bis zu 380 % nur während des fieberhaften Schubs der Lymphogranulomatose fest.

Die differenten Angaben über die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität beim Morbus Hodgkin dürften also weitgehend auf die unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Kollektive zurückzuführen sein. Im allgemeinen besteht auch kaum Zweifel darüber, daß die aktive Krankheitsphase in der Regel mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Zunahme der Enzymaktivität einhergeht. Verlaufsbeobachtungen während einer chemotherapeutischen Behandlung der Lymphogranulomatose ergaben, daß mit Eintritt einer Remission die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität wieder normale Werte erreicht oder fallende Tendenz zeigt (27, 69, 75, 109).

Wir fügten daher die Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität in das Spektrum jener Untersuchungen ein, die als Kriterien zur Beurteilung der Aktivität der Lymphogranulomatose herangezogen werden. Dabei sollte über folgende Fragestellungen Aufschluß gewonnen werden:

1. Welchen Aussagewert besitzt die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität der von uns untersuchten Patienten?
2. Bestehen Beziehungen zwischen der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität und dem Ausbreitungsstadium der Erkrankung?
3. Zeigen andere Aktivitätszeichen, insbesondere die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das eng mit ihr korrelierende Plasmafibrinogen ein übereinstimmendes Verhalten?

Tabelle VII

Der Index der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität (aLPA) bei Lymphogranulomatose im Verlauf der Behandlung mit Vincaläublastinsulfat.

Fall Nr.	Pat.	vor	aLPA											
			Wochen		Monate		nach Behandlungsbeginn							
			2	4	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	A.G.	275	-	169	199	179	162	238	173	120	170	-	142	
2	A.W.	338	150	90	147	204	136	158	167	219	131	104	132	
3	B.K.	347	144	92	105	147	124	182	203	159	229	x		
4	B.M.	253	207	-	197	-	252	318	x					
5	D.J.	229	129	129	133	143	172	153	-	178	153	62	-	
6	F.K.	334	114	102	137	199	254	271	378	x				
7	H.A.	193	115	165	166	309	199	209	198	182	168	155	216	
8	K.H.	275	192	209	170	164	234	225	-	229	187	212	-	
9	K.E.	-	256	-	131	-	141	75	164	103	142	196	196	
10	L.C.	369	319	292	254	142	222	321	385	306	289	-	-	
11	M.H.	320	358	342	400	x								
12	R.H.	273	272	197	88	123	312	363	x					
13	S.K.	338	271	216	-	262	274	206	220	292	x			
14	V.E.	311	243	141	222	301	180	188	177	200	-	178	251	
15	W.H.	98	-	198	192	193	236	x						
16	B.H.	385	310	228	294	-	102	202	258	217	307	-	222	
17	F.L.	-	153	315	343	313	376	358	252	348	x			
18	G.E.	281	250	174	219	207	154	160	-	214	271	-	-	
19	H.J.	228	156	188	156	207	172	191	262	175	186	214	205	
20	H.K.	355	302	297	260	347	-	x						
21	H.J.	321	203	231	159	180	94	191	188	258	235	277	225	
22	K.G.	162	-	230	221	300	239	214	-					
23	L.C.	384	-	234	214	280	271	177	203	258	208	-	339	
24	M.H.	270	314	358	224	306	157	159	248	233	232	219	219	
25	M.H.	296	-	259	160	-	102	209	188	-	260	-	-	
26	M.M.	363	339	338	352	180	227	-						
27	M.E.	215	220	196	125	-	167	190	213	130	98	74	-	
28	R.H.	222	134	95	122	136	110	167	245	203	223	216	x	
29	R.B.	218	232	217	127	172	186	196	159	-	123	165	159	
30	R.A.	364	364	372	283	318	286							
31	S.W.	310	135	144	160	153	165	-	168	118	-	-	-	
32	S.W.	232	99	112	177	189	155	232	-	-	-	-	162	
33	S.E.	294	212	144	210	163	106	232	94	198	220	x		
34	W.F.	308	204	211	203	-	-	357	x					
35	Z.R.	166	160	93	187	176	154	176	209	255	x			

4. Welche Veränderungen stellen sich im Verlauf der zystostatischen Behandlung mit VELBE ein?

5. Ergeben sich auf Grund der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität prognostische Aussagen über den zu erwartenden Therapieeffekt mit VELBE?

Methode:

Zur Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität verwenden wir die von F r i e d e r i c i (29) angegebene modifizierte Gomori-Methode:

Luftgetrocknete, in Aceton fixierte Blutaussstriche werden kurz mit 0,25-proz. Celloidinlösung (0,5 g Cedukol^{*)}, 100,0 ml Alkoh. absol., 100,0 ml Äther) übergossen. Nach Durchlaufen der absteigenden Alkoholreihe wird mit Aqua dest. gespült. Anschließend erfolgt die Inkubation in der angewärmten Bebrütungslösung (Naßglycerophosphat 0,9 g, Natrium-Veronal 1,5 g, CaCl_2 (2 %) 75 ml, MgCl_2 (10 %) 1,1 ml, Aqua dest. ad 150,0 ml) für 12 - 15 Stunden bei 37° C. Nach der Inkubation abspülen mit Aqua dest., 2 - 3 Minuten eintauchen in 2-proz. CoCl_2 -Lösung und wieder abspülen mit Aqua dest. 5 Minuten Inkubation in 10-proz. Ammonpolysulfid und mit Leitungswasser abspülen. Gegenfärben mit verdünnter Giemsa-Lösung.

Der Aktivitätsindex wurde nach der Score technic von K a p l o w (64) bestimmt; zur Beurteilung der Einzelzelle diente folgende Wertskala:

- 0 = Zytoplasma farblos; keine Enzymaktivität nachweisbar
- 1 = Zytoplasma diffus blaß braun; keine Granula
- 2 = Zytoplasma deutlich braun mit oder ohne sich in der Farbtintensität nur gering abhebenden Granula
- 3 = Zytoplasma braun-schwarz mit sich deutlich abhebende Granula
- 4 = Zytoplasma gleichmäßig schwarz

*) Firma Merck, Darmstadt

Die Summe der Wertzahlen von 100 beurteilten neutrophilen Granulozyten stellt den Index der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität dar. Der mögliche Aktivitätsbereich kann somit zwischen 0 und 400 schwanken.

Als Normwert der geschilderten Methode ergibt sich auf Grund der Untersuchung von 50 Gesunden ein Phosphataseindex von 182 ± 50 (71). Numerisch liegt dieser Wert erheblich höher als der von M e r k e r und H e i l m e y e r (89) mit einer modifizierten Azo-Kupplungsmethode gefundene Aktivitätsmittelwert (Mittelwert 43,3; Variationsbreite 10-100). Der prozentuale Anteil der Phosphatase-positiven Zellen schwankt bei der Gomori-Technik zwischen 23 und 51 % (74), beim Azo-Kupplungsverfahren werden im Mittel 32,3 % der Granulozyten enzympositiv gefunden (89).

Ergebnisse

Die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität wurde bei 35 Patienten mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose vor und im Verlauf der zytostatischen Behandlung bestimmt. Alle Patienten befanden sich zu Beginn der Beobachtungszeit in einer progressiven Krankheitsphase unterschiedlicher Intensität. Glucocorticoidoide, die einen aktivierenden Einfluß auf die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität ausüben, wurden mit Ausnahme von Pat. B.M. (Fall 5) und M.H. (Fall 11) therapeutisch nicht angewendet. Erschien eine solche Therapie ärztlich erforderlich, so wurde dieser Zeitpunkt mit dem Beginn des Rezidivs gleichgesetzt.

Die für den Einzelfall gewonnenen Untersuchungsergebnisse sind in Tab. VII aufgeführt. Fall 9 und 17 können nur hinsichtlich des Verlaufs zur Beurteilung herangezogen werden, da die Fermentaktivität erst nach Einsetzen der Behandlung erstmals bestimmt wurde.

Bei der Beurteilung des Kollektivs ergibt sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Steigerung der alkalischen Leuko-

zytenphosphatase-Aktivität bei 23 Fällen (70 %); der Aktivitätsindex schwankt zwischen 253 und 384. Bei 9 Pat. wurden normale Werte festgestellt; 7 davon lagen im oberen Normbereich. Nur einmal (Fall 15) fand sich ein deutlich erniedrigter Index. Die Besonderheit dieses Kasus besteht in seiner exzessiven Eosinophilie von 60 % bei einer Gesamtleukozytenzahl von 40 900/ cmm. Die Veränderungen des Blutbildes ließen zunächst Zweifel an der Diagnose aufkommen. Wiederholte histologische Untersuchungen bestätigten aber die Diagnose einer Lymphogranulomatose.

Der arithmetische Mittelwert der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität beim Kollektiv betrug vor der Behandlung 281 (Streubreite 98-384). Bei der Gruppe der Vorbehandelten ergibt sich ein Mittel von 282 (Streubreite 98-369), bei den Nichtvorbehandelten ein solches von 280 (Streubreite 162-384).

Die Schwankungsbreite der Fermentaktivität innerhalb der einzelnen Krankheitsstadien nach K a p l a n veranschaulicht Abb. (15). Es zeigt sich eine erhebliche Überschneidung der Streubereiche. Daraus resultiert für den Einzelfall, daß aus der Höhe der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität nicht auf die Ausbreitung des lymphogranulomatösen Krankheitsprozesses geschlossen werden kann. Für Stadium 4 errechnet sich ein leicht erhöhter Mittelwert; die Streubreite überschneidet sich jedoch auch hier mit denjenigen der übrigen Stadien. Den niedrigsten Mittelwert weist Stadium 3B auf, was aber auf die besonderen Verhältnisse bei Pat. W.H. (Fall 15) zurückzuführen ist.

Ordnet man die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität den auf S. 10 definierten Therapieerfolgsgruppen zu (Abb.15), so zeigt sich keine Abhängigkeit zwischen dem mit VELBE zu erzielenden Behandlungseffekt und dem Grad der vor der Therapie festgestellten Fermentaktivität. Die Patienten mit

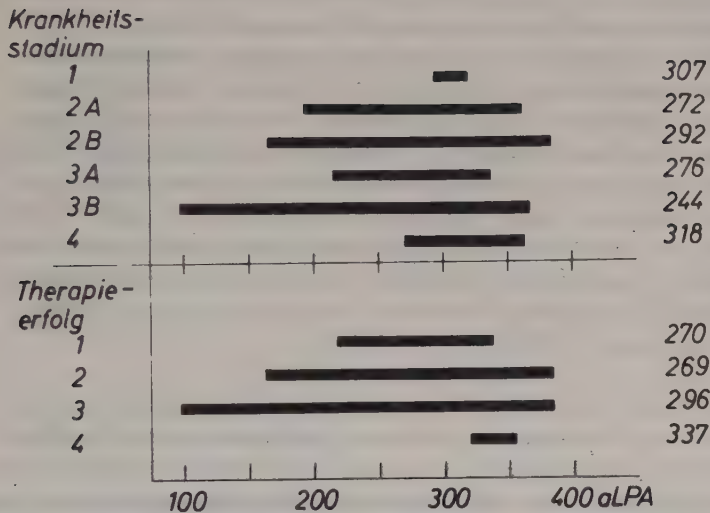


Abb. 15. Streubereiche und Mittelwerte der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität bei 33 Fällen mit Lymphogranulomatose vor der zytostatischen Behandlung; oben den anatomisch-klinischen Krankheitsstadien, unten den auf S.10 definierten Therapieerfolgsgruppen zugeordnet.

partieller Remission und diejenigen, die auf die zytostatische Behandlung nicht ansprachen, hatten zwar im Mittel einen höheren Aktivitätsindex als solche mit guten Behandlungserfolgen. Der Streubereich von Gruppe 3 und 4 deckt sich aber mit dem von Gruppe 1 und 2, so daß für den Einzelfall eine prognostische Aussage bezüglich des Behandlungserfolges mit VELBE auf Grund der Höhe der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität nicht möglich ist.

Bressel, Wittte und Hennig (8) konnten regressionsstatistisch ein mit großer Wahrscheinlichkeit gesichertes gleichgerichtetes Verhalten von Phosphataseaktivität und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beim Morbus Hodgkin feststellen. Sie schließen aus weiteren Überlegungen, daß die Konstellation hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit/niedrige alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität den malignen, konsumierenden lymphogranulomatösen Prozeß charakterisiert; andererseits wird beim Zusammenreffen einer hohen Phosphataseaktivität mit einer im Verhältnis deutlich niedrigeren Blutsenkung eine relativ gutartige Verlaufsform vermutet. Dieser Auffassung widersprachen Kaiser und Alslleben (69) in Übereinstimmung mit anderen Autoren.

Wir sind dieser praktisch wichtigen Frage nachgegangen, da sich ggf. Voraussagen über den weiteren Krankheitsverlauf und das Ansprechen der zytostatischen Behandlung ableiten ließen. Dem Index der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde der Wert des Plasmafibrinogens gegenübergestellt, das in einer statistisch gesicherten Korrelation zur Höhe der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit steht (94). Vorausgesetzt ist bei dieser Gegenüberstellung, daß die Einzeluntersuchungen in zeitlichem Zusammenhang erfolgten; eine Auswertung der Ergebnisse war daher nur bei 32 Patienten möglich. Die Ergebnisse sind in Abb. 16 dargestellt. Es ist ersichtlich, daß die Korrelationspunkte im Kollektiv eine erhebliche Streubreite besitzen. Neben Fällen mit adäquater Steigerung von Fermentaktivität und Fibrinogen finden sich solche, die eine enge Korrelation vermissen lassen. Bei zwei Patienten beträgt der Plasmafibrinogenwert 1050 bzw. 1090 mg%, die alkalische Leukozytenphosphatase dagegen liegt im Normbereich. In 6 Fällen steht der beträchtlichen Steigerung der Enzymaktivität ein normaler Fibrinogenwert gegenüber. Drei Probanden hatten sowohl einen normalen Fibrinogen- als auch normalen Phosphatasewert. Von diesen war bei Pat. D.J. (Fall 5) die Krankheitsaktivität durch eine

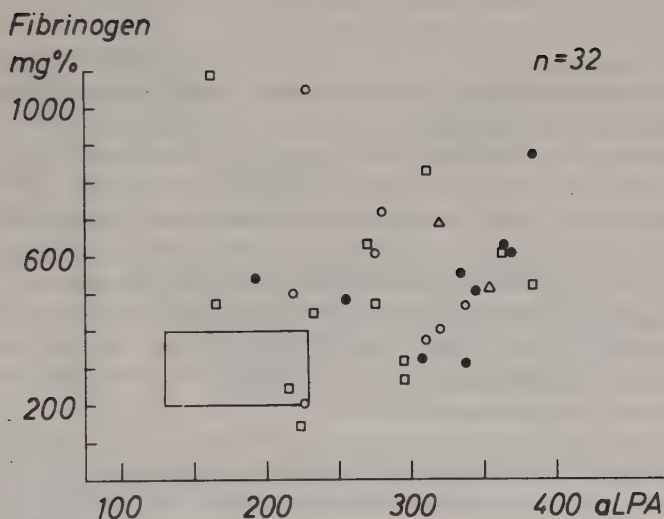


Abb. 16. Korrelation von Plasmafibrinogen und alkalischer Leukozytenphosphatase-Aktivität (aLPA) bei 32 Fällen mit Lymphogranulomatose vor der zytostatischen Behandlung

Zeichenerklärung:

Normbereich

- Fälle mit nachfolgender Vollremission
- Fälle mit nachfolgender inkompletter Remission
- Fälle mit nachfolgender partieller Remission
- △ Therapieversager

beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (30/61 mm n.W.), α_2 -Globulinvermehrung (12,4 %), relative Lymphopenie und Lymphknotenvergrößerung gekennzeichnet. Bei den beiden anderen (Fall 27 und 28) bestand als Zeichen der Progression nur eine zunehmende Lymphknotenver-

größerung, die bei Pat. R.H. (Fall 28) nach vorübergehender erfolgreicher zystostatischer Behandlung noch beträchtlich zunahm, ohne daß sich serologische oder zelluläre entzündliche Veränderungen eingestellt hätten.

In dem Diagramm (Abb. 16) sind außerdem die verschiedenen Therapieerfolgsgruppen gekennzeichnet. Ihre Verteilung im Hinblick auf die pathologisch veränderten humoralen und zellulären Aktivitätsfaktoren erscheint völlig regellos. Es finden sich sowohl Vollremissionen, bei denen vor der Behandlung mit VELBE Fibrinogen und alkalische Leukozytenphosphatase erhöht waren als auch solche, die bei normalem Fibrinogen eine deutliche Enzymaktivitätssteigerung aufwiesen. Die Gruppe der inkompletten Remissionen zeigte eine entsprechende Verteilung. Die Therapieversager hatten sowohl pathologische Fibrinogenvermehrung als auch eine gesteigerte Phosphataseaktivität.

Wir glauben aus der unsteten Verteilung schließen zu können, daß sich prognostische Aussagen über den Erfolg der zytostatischen Behandlung des Morbus Hodgkin mit VELBE aus dem Verhältnis Plasmafibrinogen/alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität nicht ergeben.

Fieber gehört bei der Lymphogranulomatose nicht obligat zur Erhöhung der alkalischen Phosphataseaktivität. Neben der größeren Zahl von Fällen mit gesteigerter Aktivität und normaler Körpertemperatur stehen solche mit Fieber (Temp. über 38°C) und erheblich gesteigerter Fermentaktivität. Bei zwei von 7 fieberhaften Verläufen fanden wir einmal subnormale (Fall 15), ein andermal (Fall 29) im Normbereich liegende Fermentaktivitäten.

Während der chemotherapeutischen Behandlung wurde unter anderem auch das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität beobachtet; die Ergebnisse einer 10-monatigen Beobachtungszeit sind in Tab. VII angegeben.

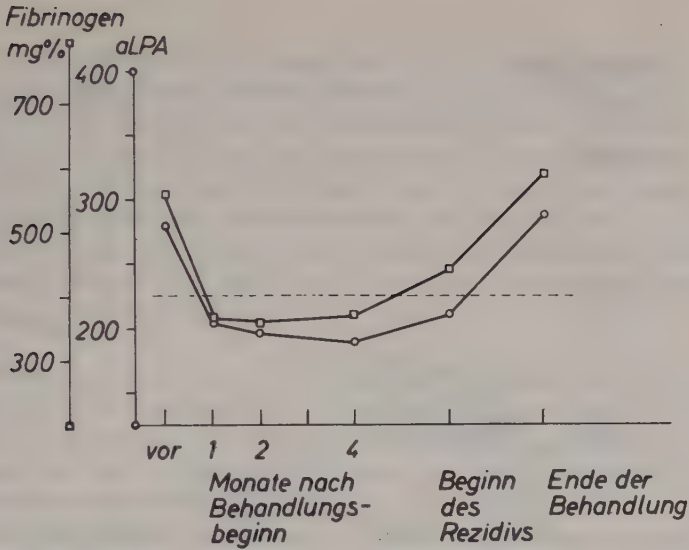


Abb. 17. Das Verhalten von Plasmafibrinogen und alkalischer Leukozytenphosphatase-Aktivität während der Behandlung mit VELBE. Mittelwerte aller Fälle

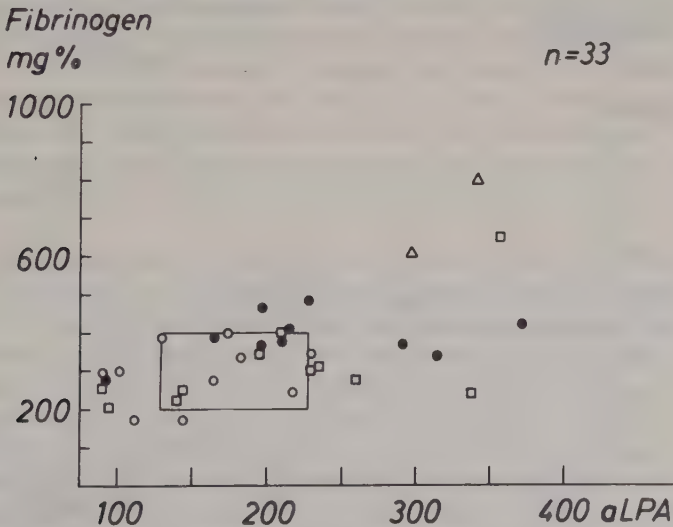


Abb. 18. Korrelation Plasmafibrinogen und alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität einen Monat nach Beginn der VELBE-Behandlung. Zeichenerklärung s. Abb. 16

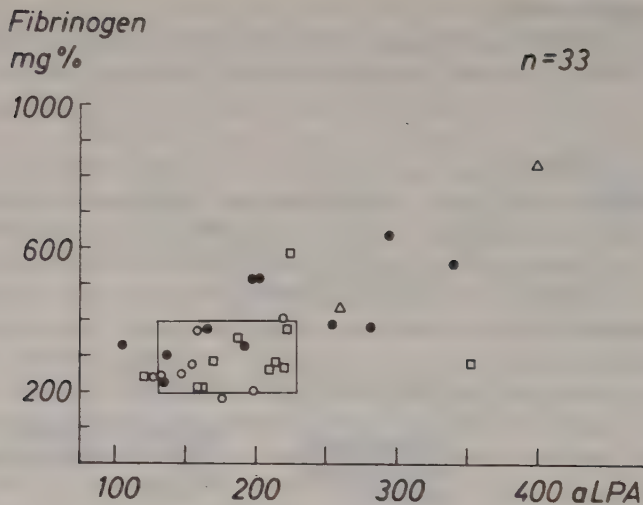


Abb. 19. Korrelation Plasmafibrinogen und alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität zwei Monate nach Beginn der VELBE-Behandlung. Zeichenerklärung s. Abb. 16

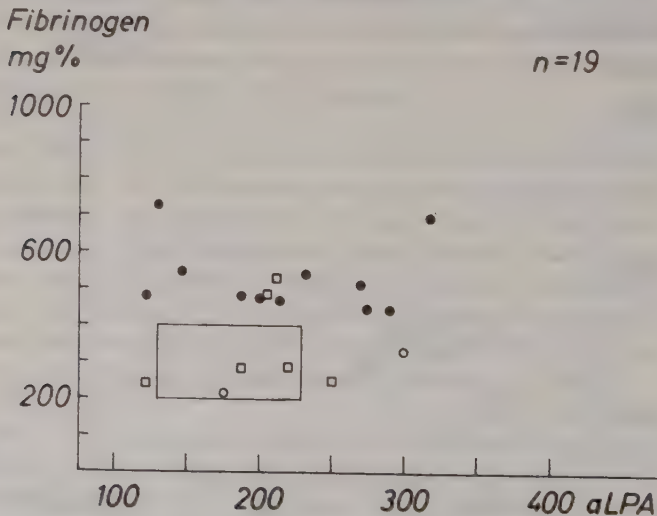


Abb. 20. Korrelation Plasmafibrinogen und alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität zu Beginn des Rezidivs. Zeichenerklärung s. Abb. 16

Verfolgt wurden die Veränderungen der Fermentaktivität jedoch während der gesamten Behandlungsdauer des Einzelfalles. Es zeigt sich, daß bereits zwei Wochen nach Beginn der VELBE-Therapie - im allgemeinen waren zu diesem Zeitpunkt etwa 20 mg VELBE appliziert - häufig ein deutlicher Rückgang der Enzymaktivität eingetreten war. Die Verminderung betraf nicht nur erhöhte, sondern auch zuvor normale Enzymaktivitäten; die Tendenz zur Normalisierung hielt im allgemeinen an.

Graduell waren Aktivitätsabnahmen bis zu deutlich subnormalen Werten festzustellen. Während vor der Behandlung in 70 % der Fälle eine Enzymaktivitätssteigerung vorlag, waren es zwei Wochen nach Einsetzen der Therapie noch 40 %; 4 Wochen nach Behandlungsbeginn lag nur noch bei 24 % eine pathologisch gesteigerte alkalische Leukozytenphosphatase vor. Den Abfall des kollektiven Mittelwertes veranschaulicht Abb. 17. In dieser Abbildung ist auch das Mittel der alkalischen Leukozytenphosphatase zum Zeitpunkt des Rezidivbeginns angegeben sowie der Wert am Ende der VELBE-Behandlung, also zum Zeitpunkt erheblicher Krankheitsaktivität. Abb. 18 und Abb. 19 zeigen die Korrelationspunkte für Plasmafibrinogen und alkalische Leukozytenphosphatase einen bzw. zwei Monate nach Beginn der zytostatischen Behandlung. In Abb. 20 sind die Werte zu Beginn des Rezidivs angegeben.

Einzelergebnisse der Verlaufsbeobachtung: Pat. M.H. (Fall 11), der auf die VELBE-Behandlung nicht ansprach, zeigte einen Anstieg der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität bis zum Maximalwert von 400 (Abb. 21). Ein ungenügender Abfall war auch beim zweiten Therapieversager (Fall 20) festzustellen. Ebenso zeigte Pat. L.C. (Fall 10) mit einer nur kurzen objektiven Remissionszeit während der ersten beiden Monate keinen Abfall der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität zu Normwerten. Dieses Ereignis trat erst ein, nachdem andere Aktivitätszeichen der

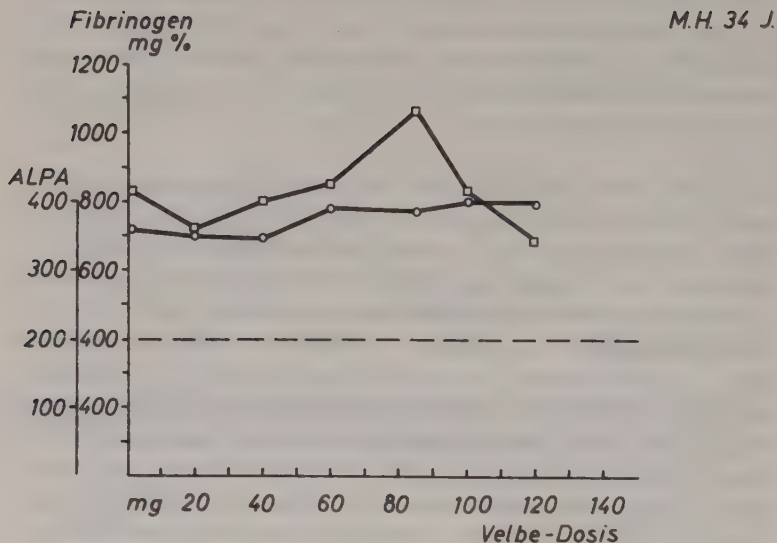


Abb. 21. Verhalten von Plasmafibrinogen und alkalischer Leukozytenphosphatase-Aktivität während der VELBE-Behandlung; Therapieversager (Pat. M.H., Fall 11)

Lymphogranulomatose eine zunehmende pathologische Tendenz hatten. Im weiteren Verlauf dieses Falles stellte sich als weiteres Kriterium des manifest gewordenen Rezidivs wieder eine Enzymaktivierung ein. Bei Fall 30 blieb neben der noch röntgenologisch nachweisbaren intraparenchymatösen Lungenveränderung als einziges Symptom der Krankheitsaktivität die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität pathologisch gesteigert. Eine nicht nur lymphogranulomatös bedingte Steigerung der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität trat bei Pat. M.H. (Fall 24) in Form einer sekundären Wundheilung nach Thorakotomie mit begleitender Pleuropneumonie ein. Nach Abheilung des bakteriellen Entzün-

dungsprozesses normalisierte sich die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität unter der fortgesetzten zytostatischen Behandlung. Für den verzögerten Enzymaktivitätsabfall bei Pat. M.M. (Fall 26) findet sich keine Erklärung, so daß die vermehrte alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität als solitäres Symptom der Aktivität des Morbus Hodgkin zu deuten war. Abb. 22 veranschaulicht das typische Verhalten von Plasmafibrinogen und alkalischer Leukozytenphosphatase-Aktivität bei einem Fall mit sehr gutem Therapieergebnis.

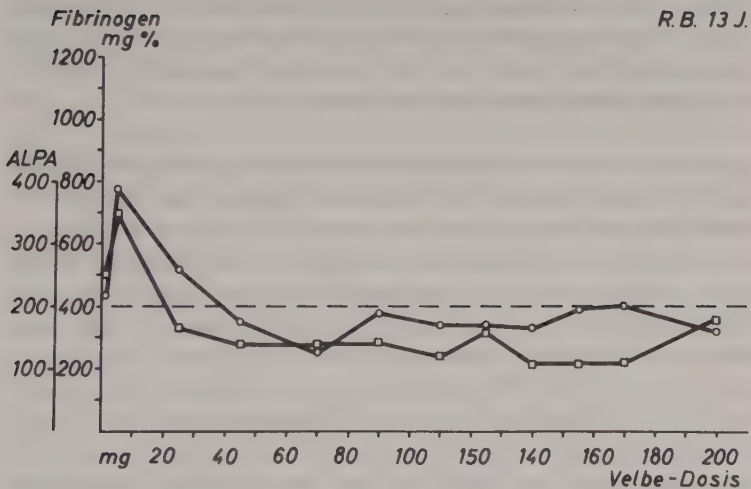


Abb. 22. Typisches Verhalten von Plasmafibrinogen und alkalischer Leukozytenphosphatase-Aktivität bei einem Fall mit Vollremission. Pat. R.B. (Fall 29)

Dem Rückgang der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität unter der Behandlung gleichgerichtet war das Abfallen des Plasmafibrinogens, was jedoch nicht immer in zeitlicher Übereinstimmung erfolgte. Oft war das Fibrinogen bereits normal, als die Fermentaktivität noch im Sinne eines akuten Krankheitsgeschehens verändert war. Bei einem Teil der Fälle zeigt sich auch ein umgekehrtes Verhalten. Mit dem Eintritt des Rezidivs stellten sich zunehmende pathologische Veränderungen der hier diskutierten Faktoren ein, wobei hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs die gleichen Einschränkungen gelten. Das voll ausgeprägte Bild des Rezidivs ist aber fast immer durch eine Fibrinogenvermehrung und Fermentaktivierung gekennzeichnet.

Die unterschiedlichen Angaben der Literatur über die alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität beim Morbus Hodgkin beruhen sehr wahrscheinlich darauf, daß auch in der Regression befindliche oder in ihrer Krankheitsaktivität nicht voll entwickelte Fälle erfaßt wurden.

Die Beobachtung des Krankenkollektivs, das während der gesamten Behandlungszeit das gleiche Zytostatikum erhielt, ergab, daß bei Ansprechen der Behandlung ein Abfall der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität eintrat, wobei sowohl erhöhte als auch im physiologischen Bereich liegende Fermentaktivitäten identisches Verhalten zeigten. Das gelegentliche Auftreten subnormaler Aktivitätswerte regt an zu der Frage, ob der Rückgang indirekt allein durch die Hemmung des Stimulators, also des lymphogranulomatösen Krankheitsprozesses, hervorgerufen wurde oder ob nicht auch direkte Einflüsse von VELBE auf den Enzymbestand der Granulozyten wirksam sind. In der positiven Antwort auf den ersten Teil der Frage wollen wir zum Ausdruck bringen, daß wir in der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität einen weiteren Parameter sehen, der uns über den Aktivitätszustand der Lymphogranulomatose informiert.

Aus dem Grad der Fermentaktivierung lassen sich Rückschlüsse auf die Ausbreitung des lymphogranulomatösen Befalls nicht ziehen; regionale als auch generalisierte Krankheitsformen können die gleichen Fermentaktivitäten aufweisen. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu den Angaben von Flury und Wegmann (27), die eine Abhängigkeit des Krankheitsstadiums (nach Hohl, Sarasin und Bessler) zur Höhe der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität fanden.

Die Höhe des Phosphataseindex läßt prognostische Aussagen bezüglich des Behandlungserfolges mit VELBE nicht zu. Auch aus der Korrelation der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität zum Plasmafibrinogen ergeben sich keine Hinweise auf den zu erwartenden Therapieeffekt. Erst die Verlaufsbeobachtung gestattet - oft schon nach kurzer Zeit - eine alternative Antwort hinsichtlich des Ansprechens auf die VELBE-Behandlung. Die rückläufige Fermentaktivität ist im Sinne der Regression zu deuten. Dauer und Ausmaß der Remission lassen sich nicht vorhersagen. Eine Normalisierung der Fermentaktivität unter der Behandlung sehen auch Keiser und Alsleben (69), Schuhmacher (109), Lamberts (75), Flury und Wegmann (27) als Ausdruck der Remission an.

IV. Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten bei Lymphogranulomatose.

1. Über die Häufigkeit der Feststellung eines Milztumors bei Lymphogranulomatose auf Grund klinischer und autoptischer Befunde

Während schon leichtgradige Vergrößerungen der peripheren Lymphknoten der palpatorischen Feststellung zugänglich sind und Lymphknotenschwellungen als weitaus häufigstes Initialsymptom der Lymphogranulomatose gefunden werden (36, 47, 49, 124), ist die Splenomegalie erst von einer bestimmten Größenordnung an klinisch, d.h. palpatorisch und perkutorisch, nachzuweisen. Diese Schwierigkeit ergibt sich aus der topographisch-anatomischen Lage der Milz im Bauchraum; ein Teil des Organs liegt unter der li. Zwerchfellhöhlung und wird von Lungengewebe überlagert; mit ihrer Längsachse verläuft sie parallel der 10. Rippe bis über die ventrale Axillarlinie und ist mit dem caudalen Pol etwa 3 Querfinger vom Rippenbogen entfernt. Bei der Perkussion wird die Milzdämpfung nicht allein von der Größe des Organs bestimmt, sondern sie ist wesentlich beeinflusst durch Veränderungen der Nachbarorgane. Von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen - z.B. bei hochgradiger Abmagerung - ist die Milz erst tastbar, wenn ihr unterer Pol den Rippenbogen erreicht oder überschritten hat. Aber auch dann noch können sich erheblich vergrößerte Milzen dem klinischen Nachweis entziehen (19).

Sektionen decken in einem weitaus größeren Prozentsatz eine Milzvergrößerung auf, als nach dem Palpationsbefund zu erwarten wäre. So fanden Jackson und Parker (54) autoptisch eine Milzvergrößerung in 54 %, Uddströmer (123) in 63 %, Terplan (121) in 65 %, Wallhauser (131) in 70 %, Sternberg (116) in 80 %, Heilmeyer (48) in 84 %. Unter den

38 von F r e s e n (28) veröffentlichten Fällen von Lymphogranulomatose zeigten nur 6 keine Milzbeteiligung, was einer Splenomegaliehäufigkeit von 84 % entspricht. G o l d m a n und V i c t o r (31) fanden bei allen ihren autopsisch untersuchten Fällen einen Milztumor.

Die Angaben über die Häufigkeit klinisch festgestellter Milzvergrößerungen bei Morbus Hodgkin weichen beträchtlich von den Sektionsergebnissen ab. H e i l m e y e r , M ö s s n e r und H u n s t e i n (49) fanden bei 200 Fällen 59 mal eine Milzschwellung, d.s. 29 %. G r o s s , Z a c h und S c h u l t e n (36) haben bei 700 Patienten mit Lymphogranulomatose in rund 28 % eine Splenomegalie nachgewiesen. M a r c h a l und D u h a m e l (80) stellten in nur 15 % eine beträchtliche Milzvergrößerung fest. U l t m a n n (124) berichtet über 135 Hodgkin-Fälle, von denen 29, d.s. 21 %, einen Milztumor hatten. G o l d m a n und V i c t o r (31) stellten die Fälle mit frischer Lymphogranulomatose (early cases), bei denen 3 von 89 eine Splenomegalie hatten, denjenigen mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf (late cases) gegenüber, bei denen sie in 64 von 123 Fällen eine Milzvergrößerung feststellten.

In unserem eigenen Beobachtungsmaterial von 78 Fällen histologisch gesicherter Lymphogranulomatose konnte insgesamt 10 mal eine Splenomegalie klinisch nachgewiesen werden, d.s. 13 %. Bei den frisch diagnostizierten und noch nicht behandelten Patienten (54 Fälle) betrug die Häufigkeit einer klinisch feststellbaren Milzvergrößerung 9 %, bei den Patienten in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung (24 Fälle) dagegen 21 %. Die Ergebnisse der durch Autopsie und klinischen Tastbefund ermittelten Häufigkeit einer Milzvergrößerung bei Lymphogranulomatose sind in Abb. 23 graphisch dargestellt.

Die Möglichkeit der röntgenologischen Darstellung der Milz und damit ihrer Größenbestimmung ist unbefriedigend, wie

systematisch vergleichende Untersuchungen von Z e h m a n und P i c k a r d (143) gezeigt haben. F i s c h e r , S e v e r i n und W o l f (21) konnten darüber hinaus bei einem Vergleich der Milzgrößenbestimmung mit klinischen, röntgenologischen und szintigraphischen Methoden bei 137 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen nachweisen, daß mit Hilfe der konventionellen Röntgendiagnostik keine nennenswerte Verbesserung der klinischen Aussage erreicht wird. Die Methode der Wahl für die zuverlässliche Größenbestimmung der Milz in vivo ist heute die Szintigraphie mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten.

2. Methode der szintigraphischen Milzgrößenbestimmung

Mit der von F i s c h e r (17-19), F i s c h e r und W o l f (22,24) angegebenen Methode wurde bei 78 Patienten mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose die Milzgröße szintigraphisch bestimmt^{*)}. Seit 1964 ging der Szintigraphie aber auch eine Bestimmung der Clearance der ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten voraus.

Die Methode der Szintigraphie ermöglicht bei Einhaltung bestimmter Standardbedingungen erstmalig eine quantitative Aussage über die Milzgröße in vivo. Durch die planimetrische Bestimmung des Flächeninhaltes des in Seitenlage des Patienten geschriebenen Szintigramms kann eine relative Maßzahl für die Größe des Organs gewonnen werden (24). Diese gestattet rechnerisch auch eine angenäherte Gewichtsbestimmung (140).

Für methodische Einzelheiten sowie die biologischen Grundlagen der Szintigraphie und Funktionsprüfung der Milz darf ich auf die Originalarbeiten von F i s c h e r (17,18,19) sowie F i s c h e r und W o l f (22,24-26) verweisen.

^{*)} Die szintigraphischen Untersuchungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Strahlenkunde (Direktor: Professor Dr. L. Diethelm).

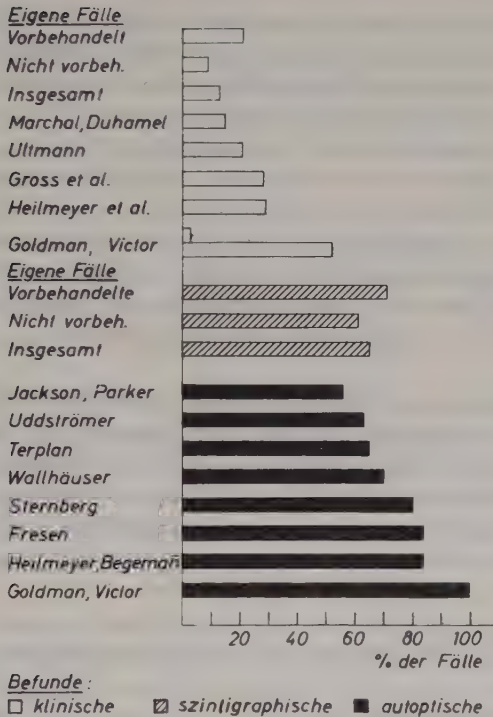


Abb.23. Die Häufigkeit der Splenomegalie bei Lymphogranulomatose. Gegenüberstellung klinischer, szintigraphischer und autopsyischer Untersuchungsbefunde.

Nachstehend sei der Gang der Untersuchung kurz beschrieben. Etwa 5-6 ml Erythrozyten des Patienten werden mit 500 bis 1000 μ C radioaktiven Chroms (^{51}Cr) in Form von $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$

markiert. Die markierten Erythrozyten werden zweimal in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und wieder im Plasma des Patienten suspendiert. Die Suspension von ^{51}Cr -markierten Erythrozyten wird sodann in einem Präzisionsthermostaten 20 Minuten bei einer Temperatur von exakt $49,5^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Unter Wärmeeinwirkung der genannten Größenordnung und Dauer erleiden die Erythrozyten eine Reihe von biochemischen und biophysikalischen Veränderungen. Leicht erkennbar ist ihr morphologischer Gestaltwandel: Aus der normalen bikonkaven Erythrozytenscheibe wird eine Kugelzelle (Sphärozyt). Der Vorgang der Wärmealteration erfolgt bei korrekter Technik ohne Hämolyse, so daß die Radioaktivität quantitativ zellulär gebunden bleibt. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für die Bestimmung der Clearance von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten.

Die Injektion der Erythrozytensuspension erfolgt innerhalb 10 sec. in die Cubitalvene des linken Armes. Zur Bestimmung der Eliminationsgeschwindigkeit der ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten befindet sich der rechte Arm des Patienten in einem sog. Unterarmzähler (ARMAC), der es erlaubt, den Aktivitätsverlauf im peripheren Blut kontinuierlich und ohne Blutabnahme zu registrieren.

3. Ergebnisse der szintigraphischen Milzgrößenbestimmung.

Nach den Untersuchungen von M c C o r m i c k und K a s h g a r i a n (85) zeigt das Milzgewicht eine Altersabhängigkeit. Milzgewichtsbestimmungen bei 284 präselektierten Autopsiefällen ergaben in der Altersgruppe zwischen 31 und 40 Jahren ein mittleres Milzgewicht von 120 g (Standardabweichung 35 g). Das größte mittlere Milzgewicht (130 g, Standardabweichung 36 g) wurde bei den 61- bis 70-jährigen festgestellt. Es kann außerdem angenommen werden, daß die normale Milzgröße von der Konstitution, also in gewissem Umfange von Körpergröße und Gewicht abhängt. Der "Milzflächenindex" (18,24) als Quotient aus Flächeninhalt des

Seitenlagenszintigramms und Körperoberfläche korreliert diese in vivo nicht zu eruierende Abhängigkeit; als obere Norm ergibt sich die Zahl $4,5 \times 10^{-3}$.

Die Tabelle VIII führt die bei 78 Fällen von Lymphogranulomatose mit Hilfe der Szintigraphie ermittelten Milzgrößen auf. Es handelt sich um Patienten, die während der letzten vier Jahre in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz ambulant oder stationär untersucht und behandelt wurden.

24 Patienten waren zur Zeit der Untersuchung bereits mit Cystostatika, Glukocorticoiden oder Röntgenbestrahlungen behandelt; die restlichen 54 sind als "frische Fälle" zu bezeichnen.

Als sicher vergrößert wurde eine Milz angesehen, wenn das auf Grund des Flächeninhaltes des Szintigramms errechnete Gewicht 250 g oder mehr betrug oder der Milzflächenindex (MFI) $5,0 \times 10^{-3}$ oder größer war. Bei diesen Grenzwerten braucht die Abhängigkeit des Milzgewichtes vom Alter nicht mehr berücksichtigt zu werden.

Unter diesen Kriterien war bei 78 Untersuchten 50mal eine Milzvergrößerung festzustellen, d.h. in 64 %; wie bereits gesagt, konnte jedoch nur in 10 Fällen der klinische Nachweis einer Splenomegalie erbracht werden. Das bedeutet, daß 4/5 der objektiv nachweisbaren Milzvergrößerungen mit der konventionellen Untersuchungsmethode der Klinik nicht zu erfassen waren.

Abb. 24 zeigt die Häufigkeit verschiedener Gewichtsklassen. In 7 Fällen lag eine relative Milzvergrößerung vor: absolutes Milzgewicht unter 225 g, MFI 5,0 oder größer. Am häufigsten war die Milz auf 250 bis 600 g vergrößert; nur 2 dieser 32 Fälle konnten klinisch erfaßt werden, d.s. 6 %. Die kleinste tastbare Milz hatte ein Gewicht von 550 g. 6mal lag das Milzgewicht zwischen 600 - 900 g, 3mal zwischen

Tabelle VIII

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit ⁵¹Cr-markierten, wärmealterierten Erythrozyten bei 78 Fällen histologisch gesicherter Lymphogranulomatose.

Fall	Pat.	Al- ter	Ge- schl.	Milz: Größe und Funktion					
				F ² cm ²	MFI (.10-3)	Gew. (g)	klin.	RHS T1/2 min.	% Sequ.

A. Vorbehandelte Fälle

1	F.J.	10	m	45	3,8	225	-	8,5	66	4,7
2	L.W.	28	m	55	2,9	225	-	-	-	-
3	W.H.	9	m	57	5,5	225	-	7,5	72	4,6
4	L.K.	33	m	61	3,3	225	-	17,5	-	-
5	M.J.	60	m	68	3,5	225	-	-	-	-
6	E.A.	53	m	70	3,5	225	-	-	-	-
7	C.H.	24	w	80	4,8	225	-	5,0	-	-
8	L.H.	22	m	84	4,9	225	-	-	-	-
9	K.H.	16	w	90	5,0	250	-	5,0	76	3,8
10	W.E.	54	w	93	4,9	275	-	7,6	75	5,0
11	G.S.	34	m	96	5,6	275	-	12,5	56	4,2
12	C.H.	49	w	97	5,5	275	-	10,0	52	3,6
13	H.L.	22	m	101	4,3	300	-	7,0	-	-
14	M.H.	34	w	112	6,0	350	-	6,0	77	4,4
15	F.K.	32	m	117	7,3	375	-	-	-	-
16	S.H.	34	m	123	6,4	425	-	7,0	65	4,4
17	A.W.	24	m	123	6,9	425	-	-	-	-
18	A.K.	33	m	127	7,7	425	-	7,0	74	4,2
19	B.K.	22	m	142	7,3	550	+	-	-	-
20	S.B.	26	m	148	7,1	650	+	6,0	75	3,6
21	B.M.	41	m	187	10,7	1000	-	-	-	-
22	R.M.	57	w	216	15,4	1315	+	3,3	85	3,9
23	M.H.	34	m	222	12,9	1375	+	2,9	90	2,6
24	B.K.	34	m	294	16,8	2275	+	16,0	47	2,2

B. Nicht vorbehandelte Fälle

25	F.M.	53	w	44	2,7	225	-	14,0	56	7,0
26	M.G.	4	m	44	6,4	225	-	7,0	50	1,5
27	H.G.	58	m	46	2,7	225	-	8,3	70	4,8
28	B.H.	36	m	55	3,1	225	-	-	-	-
29	S.M.	31	w	60	3,9	225	-	4,0	89	2,8
30	H.J.	23	w	62	3,8	225	-	15,0	44	6,7
31	S.W.	38	w	63	3,9	225	-	13,0	61	5,8
32	B.H.	60	m	66	3,6	225	-	7,5	65	4,3
33	W.H.	51	m	68	3,8	225	-	-	-	-
34	P.H.	28	m	70	3,7	225	-	27,0	32	9,0
35	K.K.	46	m	70	3,8	225	-	20,0	55	8,5
36	R.B.	13	m	70	5,0	225	-	5,0	74	3,4
37	M.M.	24	w	71	5,2	225	-	11,6	59	5,0
38	G.H.	43	m	75	4,4	225	-	55,0	20	6,3
39	A.W.	26	m	76	4,2	225	-	-	-	-
40	H.J.	29	m	78	4,3	225	-	8,0	53	3,2

Tabelle VIII

Fall	Pat.	Al- ter	Ge- schl.	Milz: Größe und Funktion						
				F ₂ cm ²	MFI (.10 ⁻³)	Gew. (g)	klin.	RHS T1/2 min.	% Sequ.	Komp.II T1/2 min.
41	K.W.	41	m	79	3,9	225	-	8,2	41	3,2
42	Z.R.	38	m	79	3,9	225	-	18,0	48	6,9
43	G.E.	15	m	79	5,4	225	-	6,5	82	5,0
44	P.H.	46	m	80	4,6	225	-	19,0	20	7,5
45	M.E.	45	w	81	4,6	225	-	-	-	-
46	V.E.	32	w	81	4,8	225	-	9,0	58	5,3
47	S.W.	38	m	82	4,1	225	-	11,0	50	6,2
48	F.K.	52	m	82	4,4	225	-	-	-	-
49	D.J.	25	m	82	4,7	225	-	14,5	-	-
50	L.C.	31	w	84	5,0	225	-	4,5	80	4,8
51	H.A.	60	w	84	5,4	225	-	5,5	70	3,5
52	R.H.	16	m	86	5,5	250	-	7,5	73	4,5
53	W.F.	29	m	89	4,1	250	-	7,5	79	5,6
54	G.D.	23	m	89	4,9	250	-	16,0	42	4,4
55	K.E.	46	m	90	4,3	250	-	11,0	44	6,2
56	W.W.	33	m	91	5,0	250	-	12,5	52	6,1
57	S.K.	53	m	91	5,3	250	-	9,0	68	5,0
58	L.P.	23	w	96	5,2	275	-	7,0	-	-
59	F.L.	40	w	99	5,4	300	-	10,5	75	6,6
60	S.H.	27	m	100	5,2	300	-	9,5	65	4,9
61	H.K.	41	m	100	5,4	300	-	12,0	-	-
62	A.G.	28	m	100	5,6	300	-	7,5	59	4,0
63	Z.G.	31	m	100	5,8	300	-	-	-	-
64	R.K.	29	m	103	5,6	325	-	-	-	-
65	R.A.	33	w	103	5,7	325	-	5,0	74	3,3
66	E.F.	46	m	108	5,4	350	-	8,5	59	5,0
67	S.W.	26	m	109	5,5	350	-	9,7	78	6,0
68	R.H.	21	m	115	6,1	375	-	11,0	60	6,5
69	S.H.	34	m	123	6,4	425	-	7,0	65	4,4
70	S.E.	24	w	123	7,3	425	-	6,0	77	4,2
71	S.D.	20	m	131	7,3	475	-	3,5	85	2,3
72	K.G.	20	m	143	7,9	600	+	6,2	82	4,1
73	H.D.	20	m	162	9,4	700	+	10,0	61	5,4
74	L.H.	32	m	163	8,4	750	-	5,0	-	-
75	B.M.	56	w	168	11,5	800	+	4,5	87	3,0
76	J.A.	63	m	172	9,3	800	+	9,0	-	-
77	W.D.	71	m	181	9,9	900	+	4,5	81	4,9
78	M.H.	18	m	245	15,9	1650	+	7,5	65	4,4

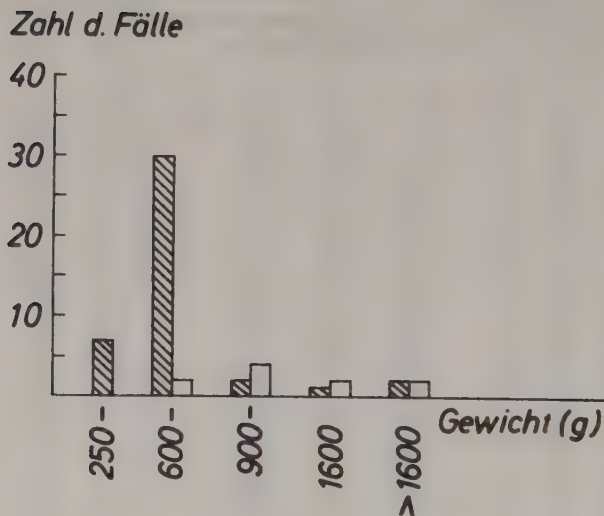


Abb.24. Häufigkeit der Splenomegalie bei 78 Fällen mit Lymphogranulomatose.
Milzgewicht in Gramm.
Weiße Kolonne: Klinische Befunde.

900 - 1600 g. Zwei Milzen wogen mehr als 1600 g. Für die größte nicht tastbare Milz ergab sich ein Gewicht von 1000 g; es handelte sich um einen Landwirt mit sehr muskulösen und straffen Bauchdecken.

In der Gruppe der Vorbehandelten war die Splenomegalie mit 71 % etwas häufiger als bei den unbehandelten Fällen, die in 61 % einen Milztumor hatten.

Unter den Untersuchten waren 58 männliche und 20 weibliche Patienten; bei den männlichen lag in 64 %, bei den weiblichen in 65 % eine Milzvergrößerung vor. Ein Geschlechtsunterschied bezüglich der Splenomegaliehäufigkeit ist also nicht festzustellen.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen eindeutig den Wert der szintigraphischen Milzgrößenbestimmung. Während klinische und röntgenologische Methoden nur approximative Aussagen über die Milzgröße zulassen, können auf Grund der Szintigraphie subtile Größenangaben gemacht werden. Darüber hinaus gestattet diese Untersuchung eine zahlenmäßige Aussage über die Organgröße im Verlaufe einer Behandlung. Dabei ist nicht nur die Verkleinerung eines anfänglich vergrößerten Organs nachzuweisen, sondern es kann auch die Involution normalgroßer Milzen erfaßt werden, wie später noch gezeigt wird.

Die Gegenüberstellung der autoptisch und szintigraphisch gefundenen Splenomegaliehäufigkeit zeigt, daß nicht nur in der terminalen Phase der Lymphogranulomatose ein Milztumor zu den sehr häufig gefundenen Krankheitssymptomen gehört, sondern daß auch in frühen Stadien ebenso oft wie bisher anatomisch-pathologisch festgestellt eine Milzvergrößerung besteht, die bisher klinisch zwar vermutet, jedoch nur in einem kleinen Teil der Fälle nachgewiesen werden konnte.

4. Bestimmung der Elimination der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut und ihrer Anreicherung in der Milz:
Funktionsprüfung der Milz.

Der Prozeß der Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut und deren Anreicherung in der Milz hat bisher nur geringe Beachtung gefunden, obgleich es sich hier um einen physiologischen, hochspezifischen Vorgang mit selektiver Akkumulation in einem Organ handelt, ein Prozeß, der mit Radioisotopen leicht verfolgt werden kann und daher zur Charakterisierung einer Partialfunktion dieses Organs hervorragend geeignet ist. Die normale Milz kann ein akutes Angebot von etwa 5 ml wärmealterierter Erythrozyten jederzeit schnell aufnehmen. Die Halbwertszeit der Extraktion aus dem Blut liegt hierbei - normale Durchblutungsverhältnisse vorausgesetzt - bei etwa 4 min.

Das Verfahren unterscheidet sich in einem wesentlichen Punkt von den bisher bekannten Methoden der Funktionsprüfung des RHS, wie sie insbesondere von Halperin et al. beschrieben wurden. Werden radioaktiv markierte Kolloide, z.B. kolloidales Gold, Kohlepartikel, Albuminaggregate, in die Blutbahn eingebracht, so erfolgt ihre Extraktion, d.h. ihre Clearance, durch das reticulo-histiozytäre System (RHS), unspezifisch durch die Gesamtheit der zur Phagozytose befähigten Zellen dieses Systems. Der Verlauf folgt einer Exponentialfunktion. Oberhalb einer kritischen Dosis gilt im allgemeinen, daß sich Dosis und Extraktionsgeschwindigkeit der injizierten Partikel umgekehrt proportional verhalten.

Die Injektionssuspension der durch Wärmeeinwirkung alterierten Erythrozyten besteht - im Gegensatz zu den vorgenannten Kolloiden - aus zwei verschiedenen Komponenten, die sich in ihrer Partikelgröße kritisch unterscheiden: Sphärozyten, mit einem mittleren Durchmesser von etwa 5 - 6 μ und einem Anteil von etwa 70 - 80 % und Erythrozytenfragmente mit einem Durchmesser von weniger als 3 μ . Beim Menschen werden die

durch Wärme künstlich induzierten Sphärozyten nicht wie Kolloide unspezifisch durch das gesamte RHS aus dem Blut extrahiert, sondern in dem perisinusalen retikulären Maschenwerk der Milz selektiv sequestriert. Dagegen werden die Erythrozytenfragmente, die durch die Poren der Milzsinus wieder in den Blutkreislauf gelangen können, von dem extralientalen RHS phagozytiert. Dementsprechend findet man bei Normalpersonen nach Injektion von wärmealterierten Erythrozyten stets einen biphasischen Verlauf der Extraktionskurve aus dem Blut und nie eine hundertprozentige Anreicherung der injizierten Aktivität in der Milz.

Für die praktische Durchführung des Tests ist eine besondere Meßanordnung erforderlich, die eine kontinuierliche Registrierung des Aktivitätsverlaufes im Blut bei gleichzeitiger Verfolgung des Anreicherungsprozesses in der Milz und Leber erlaubt. Hierfür hat sich der ARMAC^{*)}-Unterarmzähler in Kombination mit einem Dual-Meßstand^{**)}, wie er auch für die Isotopennephrographie benutzt wird, gut bewährt.

Beim Gesunden werden 50 % der Aktivität und somit der injizierten Zellen innerhalb von 6 - 10 min aus dem Blut eliminiert. Nach 30 min beträgt die Radioaktivität im Blut noch etwa 10 % des Initialwertes. Trägt man die Meßergebnisse in halblogarithmischem Maßstab auf, so zeigt sich, daß der Eliminationsprozeß normalerweise biphasisch verläuft. Etwa 65 - 75% der injizierten Aktivität werden mit einer Halbwertszeit von etwa 4 min, der Rest mit einer sehr viel längeren Halbwertszeit von etwa 30 - 50 min aus dem Blut extrahiert. Die kurze Halbwertszeit findet sich, auch unter pathologischen Bedingungen, nur im Anstieg der Milz wieder. Die Komponente mit der kurzen Halbwertszeit kann demnach als die milzspezifische bezeichnet werden.

^{*)} Armac liquid scintillation detector, Fa. Packard.

^{**)} Twin probe stand, Fa. Picker.

5. Ergebnisse der Funktionsprüfung der Milz

F i s c h e r und W o l f geben für gesunde Personen folgende Normalwerte an:

RHS-Clearance	$T_{1/2} =$	6 - 10 min.
Spezifische Milzsequestration (Sequ.)		60 - 75 %
Halbwertszeit der spezifischen Milzsequestration (Komp. II)	$T_{1/2} =$	3,5 - 5,5 min.

Die Halbwertszeit der RHS-Clearance informiert sowohl über den Funktionszustand des lienalen als auch des extralienalen RHS, ist also nicht identisch mit der wesentlich längeren Halbwertszeit der RHS-Phagozytose der Erythrozytenfragmente. Die Halbwertszeit der milzspezifischen Sequestration, als Komponente II bezeichnet, entspricht dem rasch ablaufenden Anreicherungsprozeß der Sphärozyten in der Milz.

Während die Szintigraphie nur gröbere Organdefekte aufzeigt und die Milzgröße allein nichts über den Funktionszustand aussagt, ergeben sich bei der Funktionsprüfung unter den dargestellten Bedingungen Hinweise auf vorliegende histologische Strukturveränderungen.

In Tab. VIII sind außer den Milzgrößen die bei 63 Lymphogranulatosiefällen gefundenen Funktionswerte der RHS-Clearance und bei 55 Fällen die spezifische Milzsequestration sowie die Halbwertszeiten der Komponente II aufgeführt.

Die Halbwertszeit der RHS-Clearance wurde bei 31 Fällen (49 %) normal gefunden. Bei 20 Patienten (32 %) war RHS- $T_{1/2}$ verlängert; 12mal, d.s. in 19 %, lag eine Verkürzung vor.

Bei verzögertem Abfall der injizierten Aktivität schwankte die Halbwertszeit der RHS-Clearance in 11 Fällen zwischen 10,5 und 15,0 Min.; 7mal wurde eine RHS- $T_{1/2}$ zwischen 15 und 30 Minuten bestimmt. In zwei Fällen (Nr. 38 und 49) waren 50 % der applizierten Radioaktivität erst nach 55 bzw.

145 Minuten aus dem Blut extrahiert.

Die beim Morbus Hodgkin excessive Verlängerung der RHS-Clearance für wärmealterierte Erythrozyten auf 145 Min. fand sich bei einem Patienten (Nr. 49), bei welchem 6 Tage zuvor eine operative Halslymphknotenausräumung (Neck-dissection) vorgenommen wurde, so daß die gefundenen Untersuchungsergebnisse möglicherweise Ausdruck einer postoperativen RHS-Alteration sind; eine 4 Wochen später durchgeführte Kontrolluntersuchung ergab normale Werte (RHS- $T_{1/2}$ 7,5 Min., Sequestration 76 %, Komp. II $T_{1/2}$ 5,0 Min.).

Die gesteigerte Avidität des RHS für wärmealterierte Erythrozyten äußert sich in der verkürzten Halbwertszeit der RHS-Clearance, welche im vorliegenden Material 12mal zwischen 2,9 und 5,0 Min. lag.

Bei Pat. M.H. (Nr. 23), der mit 2,9 Min. die kürzeste Halbwertszeit aufwies, war die Krankheit seit etwa 7 1/2 Jahren bekannt und während mehrerer Jahre mit Endoxan und Decortin behandelt worden; es fanden sich bei ihm außer einem Lungeninfiltrat und einer erheblich vergrößerten Milz nur ossäre Krankheitslokalisationen; klinisch imponierte eine ausgeprägte normochrome Anämie ohne Zeichen einer intravasalen Hämolyse.

Untersuchungsergebnisse über die spezifische Milzsequestration liegen bei 55 Fällen vor. Die Aufnahmekapazität der Milz für wärmeinduzierte Erythrozyten war unter den angegebenen Standardbedingungen in 23 Fällen (42 %) normal. Bei 21 Patienten (38 %) war eine Verminderung und 11mal (20 %) eine Steigerung der milzspezifischen Extraktionsleistung festzustellen. Nachstehende Übersicht erläutert das differente Verhalten der Milzsequestration in der Gruppe der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Fälle: Die Einteilung erfolgt nur nach Maßgabe der für die spezifische Sequestration angegebenen Normwerte.

	Zahl der Fälle	Spez. Sequestration		
		normal	verringert	gesteigert
I. Vorbehandelte	13	8 (62 %)	3 (23 %)	2 (15 %)
II. Nicht vorbehandelte	42	15 (36 %)	18 (43 %)	9 (21 %)

Die Größe der spezifischen Extraktion darf aber nicht als isolierter Faktor betrachtet werden, sondern es ist zur Beurteilung notwendig, die anderen Funktionswerte (RHS-Clearance, $T_{1/2}$ der Komp. II) zur weiteren Interpretation heranzuziehen, was insbesondere bei Grenzwerten augenscheinlich wird.

Während sich bei Kolloiden die Extraktionsverzögerung in einer verlängerten Halbwertszeit äußert, findet bei Prüfung der Milzfunktion mit wärmealterierten Erythrozyten die Eliminationsstörung vorwiegend in der verminderten milzspezifischen Sequestration ihren Ausdruck (25).

Eine Extraktionsverzögerung und analog eine Verminderung der Milzsequestration fanden Fischer und Wolf (46) bei malignen Retikulosen, unbehandelter chronisch-lymphatischer Leukämie sowie beim Plasmozytom. Erhebliche Funktionseinschränkungen können auch bei Karzinomen, Speicherkrankheiten sowie bei Erkrankungen, die mit nekrotisierenden Prozessen einhergehen, auftreten. Bei der Osteomyelofibrose besteht regelmäßig eine gesteigerte Clearance für wärmegeschädigte Erythrozyten.

Die sehr unterschiedlichen Ergebnisse bei der Lymphogranulomatose lassen erkennen, daß es sich nicht um eine generalisierte Erkrankung des RHS handelt, sondern daß lokale pathologische Veränderungen der Reticulumzellen sekundär zu einer Alteration des Systems führen, wobei offenbar Dauer und Aktivität des örtlichen Krankheitsprozesses auf die Funktion des lienalen Reticulums einen Einfluß ausüben. Zitiert sei hier die Feststellung von Halpern (39), der

zeigen konnte, daß "im frühen Wachstumsstadium transplan-
tierter maligner Tumoren das RES kräftig stimuliert wird
und daß diese Stimulierung mit Überhandnahme des Tumors
abnimmt". Ob sich allerdings diese Resultate auch zur Be-
wertung der erythrosequetratorischen Milzfunktion analog
anwenden lassen, muß dahingestellt bleiben.

Die Bedeutung der Halbwertszeit von Komponente II soll an
Beispielen erläutert werden. Im Fall Nr. 24 betrug die spe-
zifische Sequestration 47 %, die Halbwertszeit lag bei
2,3 Min. Fall Nr. 42 hatte mit 48 % eine annähernd gleich
große milzspezifische Sequestrationsleistung; die Halbwert-
zeit der Komponente II betrug jedoch 6,9 Min.. Während im
1. Fall anzunehmen ist, daß die Aufnahmekapazität der Milz
erschöpft war, muß beim 2. Beispiel ein weiterer Faktor für
die Verzögerung des Anreicherungsprozesses vorhanden sein,
der wahrscheinlich in einer intralientalen Durchblutungs-
störung zu suchen ist.

Eine besondere Rolle für die Beurteilung der spezifischen
Milzsequestration, will man sie als Ausdruck der zugrunde-
liegenden histologischen Strukturen betrachten, spielt si-
cher das zugehörige Milzgewicht. Normale Funktionswerte
sind im Falle einer bestehenden Milzvergrößerung (z.B. bei
Fall Nr. 78) anders zu beurteilen als bei normaler Organ-
größe (z.B. Fall Nr. 1). Die spezifische Milzsequestration,
bezogen auf die Volumen- oder Gewichtseinheit, ist bei Fall
Nr. 78 mit einem 1650 g schweren Organ sicher erheblich
kleiner als bei Fall Nr. 1 mit einer normal großen Milz.

In 4 Fällen liegen außer den Ergebnissen der Isotopenunter-
suchung die in zeitlichem Zusammenhang erhobenen histologi-
schen Befunde der Milz vor. Im Hinblick auf die biologische
Erkenntnis, nach der Form und Funktion eines Organs auf das
engste miteinander verknüpft sind, erscheint es von beson-
derem Interesse, das dem funktionellen Verhalten - wenngleich
nur hinsichtlich einer Partialfunktion - zugehörige morpho-

logische Substrat gegenüberzustellen. Systematisch vergleichende Untersuchungen dieser Art wurden bisher nicht durchgeführt.*)

Pat. K.E.

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz (Tab. VIII, Fall Nr. 9): $F = 120 \text{ cm}^2$, $MFI = 3,9 \times 10^{-3}$, Gewicht = 400 g, $RHS-T_{1/2} = 6,5 \text{ min.}$, spez.Squest. = 81 %; Komp. II $T_{1/2} = 5,6 \text{ min.}$ Szintigraphisch kein Nachweis von Speichereffekten.

Milzgewebe wurde bei der Laparoskopie durch gezielte Punktion gewonnen.

Histologischer Befund (J.Nr. 4878/64):

"Das übersandte Milzgewebe weist eine im Vordergrund stehende Fibrosierung des Retikulums auf, dessen Zellen relativ klein und gleichmäßig verteilt erscheinen. Die Lymphfollikel sind teilweise atrophisch, die Zentralarterien weisen eine hyalinisierte Wandstruktur auf. Ungewöhnliche Zellinfiltrationen oder Zellneubildungsherde finden sich nicht.

Der morphologische Befund ist somit durch eine sog. Fibroadenie charakterisiert, zeigt aber keine Infiltrate für Lymphogranulomatose."

Pat. Sch.W.

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz (Tab. VIII, Fall Nr. 31): $F = 125 \text{ cm}^2$, $MFI = 6,3 \times 10^{-3}$, Gewicht 425 g, $RHS-T_{1/2} = 12,0 \text{ min.}$, spez.Squest. = 71 %, Komp. II $T_{1/2} = 6,7 \text{ min.}$ Szintigraphisch kein Nachweis von Speicherdefekten.

Milzgewebe wurde bei der Laparoskopie durch gezielte Punktion gewonnen.

Histologischer Befund (J.Nr. 4958/64):

*) Die histologischen Untersuchungen erfolgten im Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Mainz (Direktor: Professor Dr. H. Bredt).

"Die Milz zeigt einzelne Follikel mit partiell hyalinierten Zentralarterien sowie weite und blutreiche Sinus mit einer Fibrosierung des Retikulums. Hier treten ferner geringfügige Eisenpigmentabscheidungen auf. Für Lymphogranulomatose kein Hinweis."

Pat. B.M.

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz (Tab. VIII, Nr. 75): $F = 168 \text{ cm}^2$, $MFI = 11,5 \times 10^{-3}$, Gewicht = 800 g, $RHS-T_{1/2} = 4,5 \text{ min.}$, spez. Sequest. = 87 %, Komp. II $T_{1/2} = 3,0 \text{ min.}$ Szintigraphisch kein Nachweis von Speicherungsdefekten.

Bei der Splenektomie, die einmal zur Klärung der Diagnose, zum anderen wegen der als Ausdruck einer Dyssplenie aufgefaßten ausgeprägten Anämie und Leukozytopenie durchgeführt wurde, fanden sich auf der Milz multiple bis erbsgroße grauweiße Knoten.

Histologischer Befund (J.Nr. 932/64):

"Histologisch zeigten sich ektatische Milzsinus, deren Wände relativ verdichtet sind und angeschwollene und proliferierte Endothelien aufweisen. Im ganzen gesehen ist die Milzstruktur örtlich aufgehoben und zwar durch Entwicklung eines Granulationsgewebes, das aus großen Retikulumzellen besteht und zahlreiche Riesenzellen enthält. Deren Kerne liegen zumeist unregelmäßig und sind von wechselnder Größe. Nach dem Typ zu urteilen, könnte es sich hier um Sternberg'sche Riesenzellen handeln. Des weiteren treten lymphozytäre Infiltrate und in wechselnder Verteilung auch eosinophile Granulozyten in Erscheinung. Es finden sich ferner Narben und frischere Nekrosen."

Pat. B.K.

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz (Tab. VIII, Fall Nr. 24): $F = 293 \text{ cm}^2$, $\text{MFI} = 16,8 \times 10^{-3}$, Gewicht 2275 g; $\text{RHS-T}_{1/2} = 16,0$, spez. Sequest. = 47 %, Komp. II $\text{T}_{1/2} = 2,2 \text{ min.}$ Szintigraphisch kein Nachweis von Speichedefekten.

Bei der wegen Leuko- und Thrombozytopenie durchgeführten Splenektomie zeigten sich makroskopisch auf der Milz zahlreiche grau-weißliche, etwa stecknadelkopfgroße Knötchen. Histologischer Befund (J.Nr. 3793/64):

"Die Milzstruktur weist eine allgemeine Vermehrung der roten Pulpa bei weitgehendem Zurückdrängen der weißen Pulpa auf. Die Sinus sind allenthalben erweitert und werden von einem etwas angeschwellenen Endothel ausgekleidet. Das Gerüst ist etwas verdichtet, es tritt eine feine Verfaserung der Sinuswände in Erscheinung. Die Sinus enthalten relativ wenig Blut, es finden sich einige Leukozyten, Lymphozyten und desquamierte Endothelzellen. Die Trabekel sind nicht verbreitert, die Venen mäßig blutreich. Die Retikulumzellen enthalten ferner massenhaft Siderinpigment in Form grober bräunlicher Schollen. Die Verteilung läßt gewisse Beziehungen zu den Milztrabekeln und zu verfaserter Pulpabezirken erkennen. Das lymphatische Gewebe wird durch relativ kleine Milzfollikel repräsentiert, deren Zentralarterien z.T. etwas hyalinisiert sind. Die Retikulumfasern zeigen eine weitgehend homogene Hyalinisation, die Randbezirke der Follikel werden von bindegewebigen Feldern umsäumt. Daneben zeigen sich aber in sehr ungleichmäßiger Verteilung Proliferationen von relativ groben Retikulumzellen, deren Kerne sehr chromatinreich sind. In einigen Bezirken, in denen diese Gewebselemente vorherrschen, treten neben Fibrosierungsvorgängen auch frischere und ältere Gewebse nekrosen auf. Hervorzuheben ist ferner, daß sich in diesen Feldern auch vereinzelt eosinophile Granulozyten zeigen."

6. Milzgröße und Funktion bei Lymphogranulomatose während der Behandlung mit VELBE.

Bei 33 von insgesamt 35 mit VELBE behandelten Patienten mit Lymphogranulomatose wurde während der Behandlungszeit mehrfach eine Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten durchgeführt. Die Einhaltung der bereits geschilderten methodischen Standardbedingungen erfüllt die Voraussetzungen eines Vergleichs sowohl der im Einzelfall gewonnenen Untersuchungsergebnisse als auch der des Kollektivs. Eine gewisse Einschränkung ergibt sich für die Vergleichsmöglichkeit insofern, als die Zeitintervalle zwischen den Untersuchungen z.T. erheblich variieren. Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, die Termine der Kontrolluntersuchung mit der Dosis des Therapeutikums zu korrelieren. Aber auch aus der applizierten Gesamtdosis des Zytostatikums lassen sich aus anderen Gründen keine Beziehungen zur Zeitdifferenz zwischen den Untersuchungen ableiten.

Eine analytische Übersicht der Ergebnisse bringt Tab. IX. Gruppe I der Vorbehandelten umfaßt die Fälle, bei denen Zytostatika oder Röntgenbestrahlung therapeutisch bereits zur Anwendung kamen; in Gruppe II wurden alle übrigen Fälle eingeordnet. Die in der ersten Zeile des Einzelfalles angegebene Milzgröße und Funktion wurde vor Beginn der VELBE-Therapie ermittelt. Nur bei Pat. F.L. (Fall Nr. 17) wurde die Voruntersuchung in einem zu großen zeitlichen Abstand vom Beginn der zytostatischen Behandlung durchgeführt, so daß deren Ergebnis (Tab. VIII, Fall Nr. 59) nicht als Basis der Verlaufsbeobachtung dienen kann.

Zwei Patienten waren vor der VELBE-Behandlung splenektomiert; die Ergebnisse der Funktionsprüfung und Szintigraphie, Operationsindikation und histologische Befunde wurden im vorangehenden Abschnitt dargestellt. In diesen beiden Fällen wurde im Verlauf der VELBE-Therapie das Verhalten des extralientalen RHS gegenüber wärmealterierten

Tabelle IX

Milzgröße und Funktion bei Ig. während der Behandlung mit Vincal leukoblastinsulfat (VLB).

I. Vorbehandelte Fälle

Fall Nr.	Pat.	Datum	VLB Dosis (mg)	F cm ²	MFI · 10 ³	Gewicht g	RHS T _{1/2} min	Sequ. %	Komp. II T _{1/2} min	Klinische Angaben
1	A.G.	9. 10. 64 12. 1. 65 25. 5. 65 11. 2. 66 15. 9. 66	- 110 215 340 410	96 109 101 86 82	5,0 5,7 5,3 4,5 4,2	275 350 300 250 225	5,2 8,0 7,5 7,4 13,0	73 70 62 60 59	3,2 5,2 3,8 3,6 5,3	Kr-St. 2B; Ther. 1 In Remission
2	A.W.	6. 8. 64 3. 12. 64 11. 11. 65 3. 10. 66	- 100 195 235	83 59 76 79	4,5 3,1 4,0 4,2	225 225 225 225	16,5 13,5 14,0 15,5	54 63 33 47	7,5 6,9 6,8 6,0	Kr-St. 3A; Ther. 1 In Remission Beginn d. Rezidivs
3	B.K.	10. 7. 64 10. 9. 64 15. 2. 65	- 80 220	- - -	- - -	- - -	125 49 43	- - -	- - -	Kr-St. 3B; Ther. 3; nach Splenektomie In Remission Rezidiv
4	B.M.	3. 7. 64 11. 9. 64 3. 12. 64	- 70 150	- - -	- - -	- - -	14 ⁿ 125 39	- - -	- - -	Kr-St. 2B; Ther. 3; nach Splenektomie; Nebenmilz In Remission Rezidiv nach "Resplenektomie"
5	D.J.	3. 8. 64 28. 10. 64 12. 5. 65 7. 2. 66	- 110 180 255	113 81 74 64	6,4 4,5 4,1 3,6	375 225 225 225	9,0 14,0 11,0 11,0	73 60 65 64	5,5 8,4 6,5 5,3	Kr-St. 2A; Ther. 1 In Remission
6	F.K.	9. 6. 64 2. 2. 65	- 235	80 86	4,2 4,0	225 250	9,0 4,0	66 74	5,3 3,6	Kr-St. 2A; Ther. 3 In Remission

Tabelle IX

7	H.A.	18. 9.64 27. 4.65 9.11.65 26.4. 66	- 175 275 330	98 96 96 87	5,9 5,8 5,7 5,1	300 275 275 250	4,5 7,0 9,0 4,5	80 65 51 86	3,9 4,3 4,5 4,7	Kr-St.2A; Ther.3 In Remission Rezidiv
8	K.H.	9.3. 65 2.11.65 19.4. 65	- 180 290	90 96 83	5,0 4,7 4,7	250 275 225	5,0 8,3 12,0	76 58 52	3,8 4,3 5,6	Kr-St.2A; Ther.2 In Remission Rezidiv
9	K.E.	4.6. 64 18.8. 64 21.12.64 21.4.65	- 90 175 335	120 99 118 130	5,9 4,7 5,5 6,2	400 300 400 475	6,5 7,5 7,0 8,5	81 76 70 69	5,6 5,7 4,5 5,2	Kr-St.2B; Ther.3 In Remission Rezidiv
10	L.O.	12.2. 65 4.5. 65 27.10.65 17.12.65	- 110 340 380	157 123 175 211	8,7 6,9 10,0 12,3	700 425 850 1250	5,0 11,0 4,7 17,0	79 54 75 47	3,6 5,3 2,9 5,9	Kr-St.3B; Ther.3; Milz tastbar Beginn d. Rezidivs Ante exit.let.
11	M.H.	24.9.64 10.12.64	- 120	222 225	12,9 13,7	1375 1440	2,9 4,0	90 81	2,6 2,5	Kr-St.4; Ther.4; Milz tastbar
12	R.H.	24. 7.64 11. 9.64	- 80	96 106	5,1 5,6	275 325	20,5 11,0	34 52	10,0 6,4	Kr-St.2B; Ther.3 In Remission
13	S.K.	2. 2.65	-	80	4,4	225	11,5	55	5,9	Kr-St.2B; Ther.3
14	V.E.	22. 9.64 19. 5.65 16.11.65 27. 7.66	- 245 330 455	86 73 65 68	4,9 4,0 3,6 3,9	250 225 225 225	6,5 10,5 16,0 16,0	86 47 40 44	5,3 4,0 5,8 7,1	Kr-St.2A; Ther.2 In Remission Rezidiv
15	W.H.	23. 4.65 9. 8.65 13.9. 65	- 160 160	137 86 99	8,0 4,8 3,7	550 250 300	21,0 6,0 4,5	20 73 75	2,8 3,3 2,7	Kr-St.3B; Ther.3; Milz tastbar Rezidiv

Tabelle IX

II. Nicht vorbehandelte Fälle

16	B.H.	26. 2.65 8. 7.65 30.11.65 22. 4.66 27. 9.66	- 140 235 375 505	82 67 70 45 70	4,6 3,6 3,8 2,4 3,8	225 225 225 225 225	- 15,0 10,5 9,5 14,0	- 43 61 67 44	- 7,5 5,5 3,9 5,5	Kr-St.2B; Ther.3 In Remission Rezidiv
17	F.L.	3. 6.65 27.10.65	60 290	127 94	7,0 5,4	475 275	4,0 7,5	77 59	2,7 2,9	Kr-St.2B; Ther.3; In Remission Rezidiv
18	A.E.	26. 1.65 11. 5.65 23.11.65 1. 8.66	- 95 240 330	79 83 67 93	5,4 5,2 4,0 5,4	225 225 225 275	6,5 8,5 13,0 11,5	82 63 37 62	5,0 5,0 7,0 5,4	Kr-St.2B; Ther.1 In Remission
19	H.J.	22.3. 65 10.11.65 8. 7.66	- 165 260	78 103 93	4,3 5,3 4,7	225 325 275	8,0 10,0 23,0	53 52 27	3,8 5,0 7,4	Kr-St.2A; Ther.1 In Remission
20	H.K.	8. 1.65 4. 5.65	- 145	100 104	5,4 5,5	300 325	12,0 10,0	- 55	- 4,3	Kr-St.2A; Ther.4
21	H.J.	19. 2.65 26.11.65	- 160	62 44	3,8 2,7	225 225	15,0 13,0	44 53	6,7 5,7	Kr-St.1; Ther.1 Rezidiv
22	K.G.	21.12.65 22. 4.66	- 120	143 135	7,9 7,3	600 525	6,2 7,0	82 76	4,1 4,4	Kr-St.3; Ther.2; Milz tastbar In Remission
23	L.C.	21.10.64 25. 1.65 29.10.65	- 95 245	84 76 115	5,0 4,4 6,5	225 225 375	4,5 5,5 6,5	80 80 40	4,8 4,0 1,7	Kr-St.2B; Ther.2 In Remission Rezidiv
24	M.H.	27. 5.64 22. 4. 65 23.11.65 20. 6.66	- 335 430 520	112 101 109 99	6,0 5,5 6,0 5,5	350 300 350 300	4,0 6,0 8,0 -	85 76 68 -	3,5 4,4 4,8 -	Kr-St.4; Ther.2 In Remission
25	M.H.	11. 2.65 24. 6.65 19. 1.66	- 140 215	245 112 135	15,9 6,7 8,6	1650 350 525	7,5 7,8 7,4	65 72 72	4,4 5,6 4,3	Kr-St.2B (3B?); Ther.2; Milz tastb. In Remission Rezidiv
26	M.M.	7. 2.66 29. 6.66	- 150	71 70	5,2 4,3	225 225	11,6 9,5	59 64	5,0 5,4	Kr-St.2A; Ther.2 In Remission

Tabelle IX

27	N.E.	10. 9.64 10.12.65	- 110	91 84	4,6 4,9	250 225	13,0 21,0	59 23	7,0 11,0	Kr-St.3A; Ther.2 Rezidiv
28	R.H.	14. 2.64 9. 9.64	- 70	86 106	5,5 6,4	250 325	7,5 9,5	73 58	4,5 4,4	Kr-St.2A; Ther.2 Beginn d. Rezidivs
29	R.B.	6.11.64 3. 5.65 5.11.65 19. 7.66	- 180 295 395	70 62 74 83	5,0 3,9 4,5 4,9	225 225 225 225	5,0 8,0 12,0 14,0	74 60 54 43	3,4 2,4 5,2 4,7	Kr-St.2B; Ther.1 In Remission
30	R.A.	7. 1.66 10. 6.66	- 145	103 116	5,7 6,1	325 375	5,0 18,0	74 40	3,3 6,7	Kr-St.4; Ther.3 In Remission
31	S.W.	18. 8.64 17.11.64 6. 4.65 10. 2.66	- 130 205 325	125 117 104 95	6,3 5,8 5,1 4,6	425 375 325 275	12,0 11,5 11,5 9,5	71 49 48 61	6,7 4,9 5,8 4,5	Kr-St.2A; Ther.1 In Remission
32	S.W.	11. 3.65 17. 8.65 12. 1.66 21.9.66	- 90 180 315	82 82 75 76	4,1 4,1 3,7 3,8	225 225 225 225	11,0 16,0 16,0 13,0	50 30 43 46	6,2 6,6 5,7 4,5	Kr-St.2A; Ther.1 In Remission Rezidiv
33	S.E.	16.12.64 10. 6.65	- 120	124 113	7,3 6,6	425 375	6,0 8,0	77 63	4,2 4,5	Kr-St.1; Ther.2 In Remission
34	W.F.	23.11.64	-	89	4,1	250	7,4	79	5,6	Kr-St.2B; Ther.3
35	Z.H.	20. 7.64 26.11.64 31. 3.65	- 105 240	79 91 105	3,8 4,4 -	225 250 325	18,0 16,0 8,0	48 37 63	6,9 8,0 4,6	Kr-St.2B; Ther.2 In Remission Rezidiv

Erythrozyten geprüft. Fall Nr. 4 (Pat. B.M.) bietet insofern eine Besonderheit, als 4 Monate nach der operativen Milzentfernung szintigraphisch eine etwa 9 cm^2 große Nebennilz gefunden wurde.

Bei der "Resplenektomie", 3 Monate nach Beginn der VELBE-Behandlung, fand sich ein 13,5 g schweres "Organ", dessen histologische Strukturen wie folgt beschrieben wurden (J.Nr. 9144/64, Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Mainz): Die kastaniengroße Nebennilz wurde im Einbettungsverfahren untersucht. Histologisch findet sich eine sehr zelldichte Pulpa, in der örtlich verstärkt die retikulären Zellelemente gewuchert sind. Man erkennt darüber hinaus noch mehr herdförmig eosinophile Granulozyten, sowie vereinzelt Riesenzellen vom Sternberg'schen Zelltyp. Auch finden sich einzelne geschwollene retikuläre Zellelemente im Sinne von Hodgkin-Zellen. Zudem findet sich eine dichte Bestäubung mit Hämosiderin im Bereich der gering kollagenisierten retikulären Faserelemente, ausserdem im Bereich der Trabekel noch eine Hämosiderose der Fasern. Einige herdförmige Nekrosen sind ebenfalls nachweisbar."

Zusammenfassende Übersicht

Wenngleich Organgröße und Funktion nur bei synoptischer Betrachtungsweise einen Einblick in das biologische Geschehen erlauben, muß im nachfolgenden der besseren Übersicht wegen von diesem Grundsatz abgewichen werden, da eine beide Faktoren korrelierende Bezugsgröße, die theoretisch in der auf die Volumen- oder Gewichtseinheit bezogenen Sequentrationsleistung denkbar wäre, nicht vorliegt.

Die Milzgröße

Zu Beginn der Behandlung mit VELBE war bei 25 Patienten eine Milzvergrößerung (Milzgewicht 250 g oder mehr; Milzflächenindex 5,0 oder größer) festzustellen, d.s. in etwa

75 % der Fälle. Das errechnete Milzgewicht lag zwischen 225 g und 1650 g. Das mittlere Milzgewicht aller Fälle beträgt 436 g; es liegt in Gruppe I bei 475 g (Schwankungsbreite 250 bis 1375 g) und in Gruppe II bei 410 g (Schwankungsbreite 200 g bis 1650 g). Eine Splenomegalie war in der Gruppe der Vorbehandelten (77 % der Fälle) praktisch ebenso häufig wie bei den Nichtvorbehandelten (75 % der Fälle).

Bei 24 der mit Splenomaglie einhergehenden Fälle konnte während der zytostatischen Therapie das Verhalten der Milzgröße beobachtet werden. Dabei zeigte sich in 19 Fällen während der Behandlungszeit eine Organverkleinerung unterschiedlichsten Ausmaßes. Hinsichtlich der Rückbildungsfähigkeit einer Splenomegalie ergab sich in Gruppe I und Gruppe II ein identisches Verhalten; die Milzvergrößerung bildete sich bei den Vorbehandelten in 80 %, bei den Unbehandelten in 78 % der Fälle zurück. Auch die vollständige Normalisierung der Organgröße war in beiden Gruppen etwa gleich häufig. Die imponierendste Rückbildung eines Milztumors findet sich bei dem 18 Jahre alten Patienten M.H. (Fall Nr. 25), bei dem sich innerhalb von 4 Monaten das Milzgewicht von 1650 g auf 350 g reduzierte.

Die Rückbildung der Splenomegalie folgte in der Regel dem klinischen Verlauf, d.h. Milzverkleinerung im Stadium der Remission, zunehmende Milzvergrößerung bei Manifestation des Rezidivs. Abweichend von dieser Regel verhielten sich Fall 1, bei dem zunächst trotz Rückbildung aller sonstigen Hodgkin-Symptome ein Anstieg des Milzgewichtes zu registrieren war, und Fall 12. Bei den Fällen 7, 8 und 17 war eine Milzverkleinerung erst nach Eintritt des Rezidivs festzustellen.

Während die Rückbildung eines lymphogranulomatösen Milztumors bei Ansprechen der zytostatischen Behandlung nicht verwunderlich erscheint, geradezu erwartet wird, ist es

erstaunlich, daß es unter den gleichen therapeutischen Maßnahmen auch zu Involutionen ursprünglich normal großer Milzen kommen kann. Diese Veränderungen waren bei Fall 16 und 21 zu konstatieren, bei denen der Milzflächenindex die untere Normgrenze erheblich unterschreitet. Die Feststellung solcher Veränderungen der Krankheitssymptomatik sind nur szintigraphisch möglich, ihre patho-physiologische Bedeutung noch offen. Beide Fälle reagierten auf die VELBE-Behandlung mit sehr unterschiedlichem Erfolg; Übereinstimmung besteht jedoch insofern, als die Milzverkleinerung jeweils mit einer gegenüber der Voruntersuchung gesteigerten milzspezifischen Sequestration einherging und bei beiden Patienten ein Rezidiv der Erkrankung manifest wurde.

Die milzspezifische Sequestration

Ebenso different wie die Milzgrößen erscheint zunächst, sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht die erythrosequestratorische Milzleistung bei an Lymphogranulomatose erkrankten Patienten. Es finden sich sowohl Fälle mit verminderter spezifischer Extraktion als auch solche mit normaler oder gesteigerter Funktion. Dieses unterschiedliche Verhalten besteht sowohl in der Gruppe der zytostatisch oder mit ionisierenden Strahlen vorbehandelten als auch im Kollektiv der nicht vorbehandelten Fälle. Wenngleich den vorausgehenden therapeutischen Maßnahmen eine Bedeutung im Hinblick auf die erythrosequestratorische Funktion der Milz zukommt, ist offensichtlich, daß auch die jeweilige Akuität des Krankheitsprozesses eine Auswirkung auf die Beschaffenheit des perisinusalen und interfollikulären Milzretikulum ausübt.

Während der Behandlung mit VELBE stellte sich in der Remissionsphase fast regelmäßig eine gleichgerichtete Änderung der milzspezifischen Sequestration ein im Sinne einer absoluten oder relativen Verminderung der Extraktionsfähigkeit wärmeinduzierter Erythrozyten.

Ein solches Verhalten ergab sich 19mal bei 23 beurteilbaren Fällen, d.s. in etwa 83 %. Bei 3 Probanden (Fall 12, 25 und 26), die von dieser Regel abweichen, zeigte sich in der Remission eine gegenüber der Voruntersuchung gesteigerte Milzextraktion, wobei sich bei Pat. R.H. (Fall 12) und M.H. (Fall 25) die Frage ergibt, ob nicht die erhöhte Avidität der Milz für wärmealterierte Erythrozyten bereits ein Symptom des sich anbahnenden Rezidivs darstellt. Bei Fall 23 wurde die Sequestration nach Injektion von 95 mg VELBE unverändert gegenüber der Ausgangssituation gefunden.

Die Quantität der in der Remissionsphase sehr wahrscheinlich therapeutisch (VELBE-)induzierten Funktionseinschränkung steht dabei offenbar nicht im Zusammenhang mit dem Therapieerfolg, der sich gemäß Definition an anderen Faktoren orientiert.

Mit der Manifestation des Krankheits-Rezidivs kommt es auch zu einer Änderung der Milzfunktion. Ein Teil der VELBE-resistent gewordenen Fälle reagiert mit einem relativen Anstieg der spezifischen Milzsequestration; beim anderen Teil bleibt die Funktionseinschränkung bestehen oder nimmt sogar noch zu. Anhaltspunkte für die Ursache dieser unterschiedlichen Reaktionsweise ließen sich nicht gewinnen. Auch prognostische Aussagen sind hinsichtlich dieses differenten Verhaltens nicht möglich.

V. Zusammenfassung

Die Entdeckung der zytostatischen Eigenschaften des Immergrün-Alkaloids Vincaläuboblastin (VELBE) bedeutet für die Chemotherapie der Lymphogranulomatose eine wesentliche Bereicherung. Bei gleicher zytolytischer Wirksamkeit sind die Nebenwirkungen geringer als bei allen anderen bisher verwendeten Zytostatika. Die Erythro- und Thrombozytopoese wird bei therapeutischen Dosen kaum beeinflusst. Die VELBE-bedingte Leukopenie ist reversibel. Die Bedeutung dieses Medikamentes wird noch dadurch unterstrichen, daß keine Kreuzresistenz gegenüber anderen, z.B. alkylierenden Zytostatika und gegenüber Röntgenstrahlen besteht.

In der vorliegenden Arbeit wird über eine zweijährige Behandlungserfahrung bei 35 Patienten mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose (M. Hodgkin) berichtet. Die Behandlung erfolgte im Sinne einer intermittierenden Dauertherapie. Unter Zugrundelegung strenger Kriterien für die Beurteilung des Therapieergebnisses konnte in etwa 60 % der Fälle ein sehr gutes (Vollremission) bzw. gutes (inkomplette Remission) Behandlungsergebnis erzielt werden.

Während der gesamten Behandlungszeit erfolgte neben der eingehenden klinischen Beobachtung eine systematische Untersuchung der als Aktivitätskriterien der Lymphogranulomatose definierten humoralen und zellulären Veränderungen. Im Einzelnen wurden verfolgt: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Plasmafibrinogen, Serumeiweißkonstellation, Hämogramm, alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität, Größe und Funktion der Milz. Im Verlauf der Therapie war in der Regel eine gleichsinnige Änderung dieser Aktivitätszeichen zu beobachten. Die Rückbildung oder das Wiederauftreten erfolgte - individuell verschieden - in unterschiedlicher zeitlicher Reihenfolge und Intensität. Zur Beurteilung der Aktivität der Lymphogranulomatose ist daher ein breites Spektrum von Laboruntersuchungen erforderlich.

Die Milzezintigraphie stellt eine wertvolle Ergänzung in der Diagnostik der Lymphogranulomatose dar. Sie gestattet die Feststellung der Größenveränderungen dieses Organs in vivo, wie sie bisher mit keiner anderen Methode erreicht wurde. Unter Behandlung mit VELBE bildete sich in 80 % der mit einer Splenomegalie einhergehenden Fälle der Milztumor zurück.

L i t e r a t u r

1. Armstrong, J.G. and R.W. Dyke:
Hodgkin's disease and other tumors
treated with Vinblastine
(Vincaleukoblastine) Sulfat.
Proc.amer.Ass.Cancer Res. 3 (1961), 206
2. Becker, W.: Die Klinik der Lymphknotenerkrankungen
des Halses.
Arch.Ohr.Nas.-Kehlk.Heilk. 182 (1963),
125
3. Benda, C.: Zur Histologie der pseudoleukämischen
Geschwülste.
Verh.dtsch.Path.Ges. 131 (1904)
4. Bernard, J., C. Jacquillat, M. Boiron, M. Weil et
R. Soto:
Traitement de la maladie de Hodgkin par
la vincaléucoblastine à propos de 85
observations.
Presse méd. 72 (1964), 1471
5. Bleehen, N.M. and A.M. Jelliffe:
Vinblastine sulphate in the treatment
of malignant disease.
Brit.J. Cancer XIX (1965), 268
6. Boivin, P. et R. Robineaux:
Etude de la valeur localisatrice de la
réaction de Gomori appliquée aux
leucocytes.
Sang 27 (1956), 535
7. Boyd, W.C.: Fundamentals of Immunology.
Interscience Publ., New York 1956
cit. loc. Halpern, B.
8. Bressel, D., S. Witte und N. Hennig:
Die Bedeutung der alkalischen Leuko-
zytenphosphatase bei retikulären und
lymphatischen Systemerkrankungen und
bei Lymphogranulomatose.
Blut VII (1961), 14
9. Croizat, L., R. Revol, R. Blanc, G. Burloux et
A. Bel:
L'hyperfibrinémie dans la maladie de
Hodgkin et les gangliopathies réticulaires
malignes.
Presse méd. (1958), 1471

10. Cutts, J.H., C.T. Beer and R.L. Noble:
Biological properties of Vinca-leucoblastine, an alkaloid in Vinca rosea Linn, with reference to its antitumor action.
Cancer Res. 20 (1960), 1023
11. Donato, L., M.F. Becchini and S. Panichi:
Liver scanning with colloidal radiogold.
In: Medical Radioisotope Scanning.
The International Atomic Energy Agency,
Vienna 1959
12. Dörken, H.: Über die Altersverteilung der Lymphogranulomatose.
Klin.Wschr. 38 (1960), 944
13. Dubois-Ferrière, H. et S. Kalaçi:
Le traitement d'attaque des hémoblastoses par des hautes doses de stéroïdes.
Schweiz.med.Wschr. 90 (1960), 1182
14. Duesberg, R. und J. Fischer:
Die szintigraphische Darstellung der Milz als Ausdruck ihrer Lage und ihres Funktionszustandes.
Med.Klin. 59 (1964), 429
15. Eder, M. und M. Zagel:
Katamnestische Untersuchungen über die Altersverteilung, Verlaufsduer und Prognose der Lymphogranulomatose.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), 1960
16. Fischer, J.: Beitrag zur Statistik und Elektrophorese der malignen Lymphogranulomatose, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Häufigkeitszunahme der malignen Häm- und Retikulopathien.
Diss., Mainz 1956
17. Fischer, J.: Die Anwendung von radioaktivem Chrom (^{51}Cr) zur Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer, Erythrozytensequestration und Szintigraphie der Milz.
Habil.-Schrift, Mainz 1963
18. Fischer, J.: Klinik und Diagnostik der Milz-erkrankungen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,
Bergmann, München 1963

19. Fischer, J.: Die Milzszintigraphie.
Radiologe 2 (1965), 372
20. Fischer, J., H. Mundschenk und R. Wolf:
Milzszintigraphie mit 1-Bromomercuri
(^{197}Hg)-2-hydroxypropan (BMHP).
Fortschr.Röntgenstr. 103 (1965),
349
21. Fischer, J., G. Severin und R. Wolf:
Die Stellung der Szintigraphie im
Rahmen der radiologischen Milz-
diagnostik.
Acta radiol., Stockh. 2 (1965), 278
22. Fischer, J. und R. Wolf:
Grundlagen und Technik der Milz-
szintigraphie.
Acta Hepatosplen. 10 (1963), 209
23. Fischer, J. und R. Wolf:
Szintigraphie mit $^{197}\text{HgCl}_2$.
Dtsch.med.Forsch. 1 (1963)
24. Fischer, J. und R. Wolf:
Die quantitative Abschätzung der
Milzgröße mit Hilfe der Szintigraphie.
Dtsch.med.Wschr. 88 (1963), 1430
25. Fischer, J. und R. Wolf:
Das Funktionsbild der sequestratori-
schen Leistung des reticulohistiocy-
tären Systems.
Helv.med.Acta 31 (1964), 579
26. Fischer, J. und R. Wolf:
Die Sequestrationsleistung des RHS
bei malignen Erkrankungen, geprüft
mit radioaktiven Substanzen.
Radionuklide in der klinischen und
experimentellen Onkologie.
Schattauer, Stuttgart 1965
27. Flury, R. und T. Wegmann:
Das Verhalten der alkalischen Leuko-
zytenphosphatase beim Morbus Hodgkin.
Schweiz.med.Wschr. 94 (1964), 958
28. Fresen, O.: Zur pathologischen Anatomie und
Nosologie der Lymphogranulomatose.
Ergeb.ninn.Med.Kinderheilk., NF Bd. 9,
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg
1958

29. Friederici, L.: Histochemische Methoden in der Hämatologie.
Klin.Wschr. 33 (1955), 1020
30. Frost, J.W., M.I. Goldwein and J.A. Bryan:
Clinical experience with Vincalcukoblastine in far-advanced Hodgkin's disease and various malignant states.
Ann.intern.Med. 56 (1962), 854
31. Goldman, L.B. and A.W. Victor:
Hodgkin's disease; salient clinical features and relativ value of various methods of treatment based upon study of 319 cases.
New York State J.M. 45 (1945), 1313,
loc. cit. Hoster, H.A. and M.B. Dratman
32. Gomori, G.: Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 42 (1939), 23
33. Gomori, G.: Alkaline phosphatase of cell nuclei.
J.lab.clin.Med. 37 (1951), 526
34. Gray, S.J. and K. Sterling:
The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium.
J.clin.Invest. 29 (1950), 1604
35. Gros, M., R. Keilin et P. Burgy:
La scintigraphie hépatique: possibilité et limites actuelles.
Ann.Radiol. 5 (1962), 157
36. Gross, R., J. Zach und H.K. Schulten:
Die Lymphogranulomatose. Diagnostisch-prognostische Hinweise an Hand von 700 Fällen.
Dtsch.med.Wschr. 91 (1966), 521
37. Grundmann, E.: Die normale und die pathologische Histologie der Milz unter Bezug auf die Milzfunktion.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,
Bergmann, München 1963

38. Gundermann, K.-O.: Vincaleukoblastin -
ein neues Zytostatikum.
Dtsch.med.Wschr. 88 (1963),
1484
39. Halpern, B.: Immunität und reticuloendo-
theliales System.
Triangel 6 (1964), 181
40. Halpern, B., B. Benacerraf and J.F.
Delafresnaye:
Physiology of the Reticulo-
Endothelial Systems.
Blackwell and Mason, Oxford u.
Paris 1957
41. Hampel, K.E. und H. Gerhartz:
Über die cytostatische Wirkung
von Vincaleukoblastin.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,
Bergmann, München 1962
42. Hampel, K.E. und H. Gerhartz:
Ergebnisse einer Chemotherapie
von Hämoblastosen mit Vinblastin-
und Vincristinsulfat.
Krebsforschung V (1964), 97
43. Harris, J.M., J.M. McAlister and A.J. Prankard:
The relationship of abnormal red
cells to the normal spleen.
Clin.sci. 16 (1957), 223
44. Hayhoe, F.G. and D. Quaglino:
Cytochemical demonstration and
measurement of leucocyte alkaline
phosphatase activity in normal and
pathological states by a modified
Azo-Dye Coupling Technique.
Brit.J.Haemat. IV (1958), 375
45. Haynal, A. und F. Regli:
Neurologische Symptome bei Morbus
Hodgkin.
Schweiz.med.Wschr. 94 (1964), 1515
46. Heckner, F.: Cytologie und Klinik der Lympho-
granulomatose.
Ergeb.inn.Med.Kinderheilk. 10
(1958), 512
47. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer
Krankheiten.
Thieme, Stuttgart 1963

- 47 a. Heilmeyer, L.: Neues über Diagnostik und Therapie der Lymphogranulomatose. Münch.med.Wschr. 108 (1966), 349
48. Heilmeyer, L. und H. Begemann:
Blut und Blutkrankheiten.
In: Handb.inn.Med., Bd. 2,
Springer, Berlin-Göttingen-Heidel-
berg 1951
49. Heilmeyer, L., G. Mössner und W. Hunstein:
Die Lymphogranulomatose. Sympto-
matologie und Therapieergebnisse
von 200 Fällen.
Dtsch.med.Wschr. 82 (1957), 1046
50. Hill, J.M. and E. Loeb:
Treatment of leukemia, lymphoma
and other malignant neoplasms with
vinblastine.
Cancer chemother.Rep. 15 (1961),
41
51. Hodes, M.E., R.J. Rohn and H. Bond:
Vincaleukoblastine. I. Preliminary
studies.
Cancer Res. 20 (1960), 1041
52. Hohl, K.: Heutiger Stand der Therapie und
Prognose der Lymphogranulomatose.
Radiol.clin. 33 (1964), 273
53. Hoster, H.A. and M.B. Dratman:
Hodgkin's disease 1832-1947.
Cancer Res. 8 (1948), 1
54. Jackson, H. jr. and F. Parker:
Hodgkin's disease and allied dis-
orders.
Oxford University Press, New York
1947
55. Jacquillat, C. et M. Weil:
Les alcaloïdes de la pervenche,
traitement de la maladie de Hodgkin
et des leucémies.
Sem.Hôp., Paris 40 (1964), 395
56. Jandl, J.H., M.S. Greenberg, R.H. Yonemoto
and W.B. Castle:
Clinical determination of the
sites of red cell sequestration
in hemolytic anemias.
J.clin.Invest. 35 (1956), 842

57. Janz: Zur Operation der leukämischen Milz.
Beitr.klin.Chir. 23 (1899), 287
loc.cit. Fresen, O.
58. Johnson, I.S., J. Vlantis, B. Mattas and H.F. Wright:
Anti-Tumor principles derived from Vinca rosea Linn.
II. Further studies of biological activities of Vincal leukoblastine.
Canadian Cancer Conference, Vol. 4;
Academic Press Inc., New York 1961
59. Johnson, I.S., H.F. Wright and G.H. Svoboda:
Experimental basis for clinical evaluation of antitumor principles derived from Vinca rosea Linn.
J.lab.clin.Med. 54 (1959), 830
60. Johnson, I.S., H.F. Wright, G.H. Svoboda and J. Vlantis:
Antitumor principles derived from Vinca rosea Linn.
I. Vincal leukoblastine and Leurosine.
Cancer Res. 20 (1960), 1016
61. Johnson, Ph.M., J.C. Herion and S.L. Mooring:
Scintillation scanning of the normal human spleen utilizing sensitized radioactive erythrocytes.
Radiology 74 (1960), 99
62. Jung, F.: Das Schicksal toxisch veränderter roter Blutzellen in der Milz.
Klin.Wschr. 36 (1958), 63
63. Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart 1965
64. Kaplan, H.S.: loc.cit.: Rubin, Ph.:
Hodgkin's disease.
J.amer.med.Ass. 190 (1964), 910
65. Kaplow, L.S.H.: A histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow.
Blood 10 (1955), 1023

66. Kaplow, L.S.H. and E. Beck:
Leukocyte alkaline phosphatase
response to surgical stress.
Surg.Gynec.Obstet. 119 (1964),
97
67. Karnofsky, D.A.: Meaningful clinical
classification of therapeutic
responses to anticancer drugs.
Clin.Pharmacol.Ther. 2 (1961),
709
68. Karnofsky, D.A. and J.H. Burchenal:
The clinical evaluation of
chemotherapeutic agents in cancer.
In: Evaluation of Chemotherapeutic
Agents,
ed. by MacLeod, C.M.,
Columbia University Press, New
York 1949, 191
69. Keiser, G. und U. Alsleben:
Alkalische Leukocytenphosphatase
und Blutkrankheiten (differential-
diagnostische und prognostische
Bedeutung).
Schweiz.med.Wschr. 93 (1963), 1
70. Keiser, G., K. Brunner und G. Martz:
Klinische Erfahrungen mit Vinca-
leukoblastin (Velbe), einem neuen
Cytostaticum.
Schweiz.med.Wschr. 92 (1962), 486
71. Koch, E. und D. Remy:
Die alkalische Leukocytenphosphatase
in der Differentialdiagnose hämatolo-
gischer Erkrankungen.
Klin.Wschr. 38 (1960), 26
72. Kurzrock, L.: Vinca rosea in der Behandlung
von Hämoblastosen und ähnlichen
Krankheitsbildern.
Fol.haemat. NF 8 (1963), 22
73. Lacher, J. und A.B. Ley: The value of leukocyte
alkaline phosphatase determinations
in the malignant lymphomas.
Cancer 17 (1964), 402
74. Lambers, K.: Die alkalische Phosphatase-
aktivität der Blutzellen bei
Leukosen und anderen pathologischen
Zuständen.
Z.klin.Med. 155 (1958), 176

75. Lambers, K.: Cytochemische Untersuchungen an Blutzellen und ihre Bedeutung für die Klinik der Blutkrankheiten.
Internist 1 (1960), 269
76. Le Men, J.: Généralités sur les alcaloïdes indoliques.
In: Antitumoral effects of Vinca rosea alkaloids.
Proc. first Symposium of the G.E.C.A. (Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse).
Ed. Garattini, S., E.M. Sproston;
Excerpta Medica Foundation,
Amsterdam-New York-London-Milan-Tokyo-Buenos Aires 1966
77. Lennert, K.: Pathologie der Halslymphknoten.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
78. Löffler, H.: Untersuchungen über die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der unspezifischen Esterase in den Reticulumzellen des Knochenmarkes. Ein Vergleich zwischen Knochenmark und Lymphknoten.
Fol.haemat. NF 6 (1961), 164
79. Lettré, H.: Action of vincal leukoblastine upon cells in vitro and against Ehrlich ascites tumors.
In: Antitumoral effects of Vinca rosea alkaloids.
Proc. first Symposium of the G.E.C.A. (Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse).
Ed. Garattini, S., E.M. Sproston;
Excerpta Medica Foundation,
Amsterdam-New York-London-Milan-Tokyo-Buenos Aires 1966
80. Marchal, G. et G. Duhamel:
Maladie de Hodgkin (Lymphogranulomatose maligne).
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Organes hématopoïétiques:
Maladie de Hodgkin 2 (1954), 13030 A 10
81. Marsden, J.A. and P. MacCollum:
Report on the use of Vincal leukoblastine in 14 cases of Hodgkin's disease.
Med.J.Australia II (1963), 100

82. Mason-Guest, M., T.P. Bond, R.G. Cooper and J.R. Derrik:
Red blood cells: change in shape in capillaries.
Science 142 (1963), 1319
83. Mathé, G., M. Schneider, L. Schwarzenberg, J.-L. Amiel, A. Cattani, J.R. Schlumberger et O. Gracia:
Les alcaloïdes de la Vinca rosea (Vincaléukoblastine, Leurocristine, Leurosine) dans le traitement des leucémies et hématosarcomes.
In: Antitumoral effects of Vinca rosea alkaloids.
Proc. first Symposium of the G.E.C.A. (Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse).
Ed. Garattini, S., E.M. Sproston; Excerpta Medica Foundation, Amsterdam-New York-London-Milan-Tokyo-Buenos Aires 1966
84. Mathé, G., O. Schweisguth, M. Schneider, J.-L. Amiel, A. Cattani, L. Schwarzenberg, G. Brulé et R. Smadja:
Valeur de la vincaléukoblastine dans le traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres hématosarcomes et leucémies. Etude portant sur 100 malades.
Sem.Hôp., Paris 40 (1964), 320
85. McCormick, W.F. and M. Kashgarian:
The weight of the adult human spleen.
Amer.J.Clin.Path. 43 (1965), 332
86. Menten, M.L., J. Junge and M.H. Green:
Distribution of alkaline phosphatase in kidney.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 57 (1944), 82
87. Merker, H.: Der Aktivitätswechsel der alkalischen Neutrophilenphosphatase im Pyrexalreizversuch und die Bedeutung dieses Tests für die Klinik einiger Blutkrankheiten.
Fol.haemat. NF 6 (1961), 153

88. Merker, H.: Grundlagen zur klinisch-morphologischen Blutdiagnostik mit Hydrolasen.
Zyto- und Histochemie in der Hämatologie.
Hrsg. H. Merker, Springer,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
89. Merker, H. und L. Heilmeyer:
Die Bedeutung der alkalischen Leukocytenphosphatase bei Reaktionen und Erkrankungen des myeloiden Systems.
Schweiz.med.Wschr. 89 (1959), 1051
90. Metha, S.H. and H.G. Mather:
Vinblastine sulphate treatment of malignant lymphomas.
Brit.J.clin.Pract. 18 (1964) (Sonderdruck)
91. Micu, D. und E. Mihailescu:
Über den Wert der Bestimmung einiger Leukozytenphosphatasen bei verschiedenen malignen Erkrankungen des Blutes.
Fol.haemat. 84 (1965), 329
92. Moeschlin, S.: Diagnose, Verlauf und Therapie des Morbus Hodgkin.
Schweiz.med.Wschr. 94 (1964), 665
93. Noble, R.L., C.T. Beer and J.H. Cutts:
Role of chance observations in chemotherapy: Vinca rosea.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 76 (1958), 882.
94. Odenthal, H.: Entzündung und Bluteiweißkörper.
Thieme, Stuttgart 1958
95. Oehme, J. und C. Eschenbach:
Die Behandlung von akuten Leukämien mit Vincristinsulfat.
Dtsch.med.Wschr. 89 (1964), 1208
96. Peters, M.V.: Study of survivals in Hodgkin's disease.
Amer.J.Roentgenol. 63 (1950), 3

97. Plenert, W.: Zytochemie der Leukozyten im Kindesalter.
Zyto- und Histochemie in der Hämatologie;
Hrsg. H. Merker, Springer,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
98. Pribilla, W.: Therapie der Lymphogranulomatose.
Pädiatr.Praxis 1 (1962), 525
99. Raynaud, C., A. Desgrez et C. Kellershohn:
Exploration rénale à l'aide de la néohydrine et du bichlorure de mercure marqués aux mercures radioactifs ^{197}Hg et ^{203}Hg .
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. V.
5. Int. Symposion, Bad Gastein
9.-12.1.1962
100. Remy, D. und H.-J. Mende:
Über Eigenschaften leukämischer Blutzellen.
Ärztl.Forsch. 11 (1957), 389
101. Rieche, K.: Beitrag zum diagnostischen Aussagewert der Fibrinogenbestimmung bei malignen Erkrankungen.
Z.ges.inn.Med. 19 (1964), 662
102. Rubini, J.R.: A role for alkaline phosphatase in controlling DNA-synthesis.
J.clin.Invest. 42 (1963), 974
103. Ruhenstroth-Bauer, G., G. Beittinger, G. Kayser, F.H. Nass und M. Tautfest:
Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung.
VII. Mitteilung: Zur Chemie der Agglomerine.
Klin.Wschr. 40 (1962), 1200
104. Ruhenstroth-Bauer, G., G. Kayser und F. Lehmann:
Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung.
12. Mitteilung: Der Angriffspunkt des Senkungsblockers Phenylbutazon.
Blut XIII (1966), 271

105. Schinz, H.R. und Th. Reich:
Über die Altersgefährdung der
Lymphogranulomatose (M. Hodgkin)
in der Schweiz 1931-1959.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962)
1054
106. Schubert, J.C.F. und H. Martin:
Zytochemischer Nachweis alkali-
scher Phosphataseaktivität in
Myeloblasten.
Med.Welt 1965, 531
107. Schubotho, H.: Studien zur thermischen
Formveränderung und thermi-
schen Hämolysen roter Blut-
körperchen.
Folia haemat. (Lpz.) 77 (1960),
156
108. Schubotho, H. und F. Gross:
Wärmeveränderungen roter Blut-
körperchen.
Schweiz.med.Wschr. 83 (1953),
1048
109. Schuhmacher, K.: Die Bedeutung der alkali-
schen Leukozytenphosphatase
für die Differentialdiagnose
und Prognose maligner Hämobla-
stosen.
Med. Welt 1964, 415
110. Schulz, F.-H.: Das Fibrinogen.
Thieme, Leipzig 1953
111. Schümmelfelder, J.R.: Probleme der Ferment-
zytochemie.
Pol.haemat. NF 6 (1961), 117
112. Schwarz, G.: The role of lymphangiography.
J.amer.med.Ass. 190 (1964),
912
113. Sodee, B.D.: A new scanning isotope, mercury¹⁹⁷.
Preliminary report.
J.nucl.Med. 4 (1963), 335
114. Stecher, G.: Therapie der Lymphogranulomatose
mit Vincaloeukoblastin.
Pol.haemat. NF 8 (1963), 19
115. Stecher, G., H. Ellermeier und A. Banihaschemi:
Zytostatische Behandlung mit
Vinblastin (Velbe).
Med.Welt 1963, 519

116. Sternberg, C.: loc. cit. Heilmeyer, L.
und H. Begemann
117. Stutzman, L., E.Z. Ezdinli and M.A. Stutz-
man:
Vinblastine sulfate as cyclo-
phosphamide in the therapy
for lymphoma.
J.amer.med.Ass. 195 (1966),
173
118. Svoboda, G.H.: The current status of
research on the alkaloids
of *Vinca rosea* Linn
(*Catharanthus roseus* G. Don).
In: Antitumoral effects of
Vinca rosea alkaloids.
Proc.first Symposium of the
G.E.C.A. (Groupe Européen de
Chimiothérapie Anticancéreuse).
Ed. Garattini, S., E.M. Sproston;
Excerpta Medica Foundation,
Amsterdam-New York-London-Milan-
Tokyo-Buenos Aires 1966
119. Takamatsu, H.: Histologische und biochemische
Studie über die Phosphatase.
Histochemische Untersuchungs-
methodik der Phosphatase und
deren Verteilung in verschiede-
nen Organen und Geweben.
Trans.Soc.Path.Jap. 29 (1939),
492
120. Ten Bruggencate, H.-G.: Cytochemische Unter-
suchungen über die alkalische
Phosphatase der Blutleukocyten
in verschiedenen Lebensabschnit-
ten und bei einigen Blutkrank-
heiten.
Diss., Freiburg 1960
121. Terplan, K.: Über Wesen, Pathogenese und
Ätiologie der Lymphogranulo-
matose.
Zbl. Tbk. 39 (1933), 561
- 121 a. Terplan, K.: Über die intestinale Form der
Lymphogranulomatose.
Virchow's Arch. 271 (1929),
759
122. Trautwein, H.: Z.ges.exp.Med. 67 (1930),
236,
loc. cit. Schulz, F.-H.

123. Uddströmer, M.: On the Occurrence of Lymphogranulomatosis (Sternberg) in Sweden 1915-1931 and Some Considerations as to Its Relation to Tuberculosis. Lund, Copenhagen 1934
124. Ultman, J.E.: Clinical features and diagnosis of Hodgkin's disease. Cancer 19 (1966), 297
125. Vannoti, A.: Die enzymatische Aktivität der Leukozyten in der menschlichen Physiopathologie und die klinische Bedeutung der biochemischen Nachweismethoden. Zyto- und Histochemie in der Hämatologie; Hrsg. H. Merker, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
126. Vaitkevicius, V.K., R.W. Talley, J.L. Tucker and M.J. Brennan: Cytological and clinical observations during vincaloblastine therapy of disseminated cancer. Cancer 15 (1962), 294
127. Wachstein, M.: Alkaline phosphatase activity in blood and bone marrow cells. J.lab.clin.Med. 31 (1946), 1
128. Wagner, H.N., M.A. Razzak, R.A. Gaertner, W.P. Caine jr. and O.Th. Feagin: Removal of erythrocytes from the circulation. Arch.intern.Med. 110 (1962), 90
129. Wagner, jr., H.N., J.G. McAfee, I.M. Weiner, M. Illo, J. Martinez and W.P. Caine jr.: The use of Hg-203 labeled bromomercuri-hydroxypropan (BMHP) in radioisotope scanning of the spleen. J.Nucl.Med. 4 (1963), 190
130. Wagner, Jr., H.N., J.G. McAfee and J.W. Winkelman: Splenic disease diagnosis by radioisotope scanning. Arch.intern.Med. 109 (1962), 673

131. Wallhauser, A.: Hodgkin's disease.
Arch.Path. 16 (1933), 522 and 672
132. Warwick, O.H., J.M.M. Darte and T.C. Brown:
Some biological effects of Vinca-
leukoblastine, an alkaloid in
Vinca rosea Linn in patients with
malignant disease.
Cancer Res. 20 (1960), 1032
133. Wildhack, R.: Serumeiweißveränderungen bei
der Lymphogranulomatose.
Dtsch.med.Wschr. 82 (1957),
921
134. Wildner, G.P. und H. Eckert:
Zur Morbiditätsstatistik der
Lymphogranulomatose. Eine
statistische Untersuchung von
1490 Fällen aus dem Krebskran-
kenregister der Deutschen Demo-
kratischen Republik.
Arch.Geschwulstforsch. 26 (1965),
216
135. Wiltshaw, E. and W.C. Moloney:
Histochemical and biochemical
studies on leukocytic alkaline
phosphatase activity.
Blood 10 (1955), 1120
136. Wiltshaw, E. and W.C. Moloney:
Studies on various factors
influencing leukocyte alkaline
phosphatase activity.
J.lab.clin.Med. 47 (1956), 691
137. Winkelman, J.W., H.N. Wagner jr., J.G.
McAfee and J.M. Mozley:
Visualization of the spleen in
man by radioisotope scanning.
Radiology 75 (1960), 465
138. Witte, S.: Erste Erfahrungen mit einem
neuen Cytostaticum aus Vinca
rosea.
Fol.haemat. NF 8 (1963), 10
139. Wolf, R. und J. Fischer:
Szintigraphische Untersuchungen
mit $^{197}\text{HgCl}_2$.
Dtsch.Röntgenkongreß 1964.
Thieme, Stuttgart 1965

140. Wolf, R. und J. Fischer:
Physikalische Probleme der
Milzszintigraphie.
Fortschr.Röntgenstr. 102
(1965), 319
141. Wright, Th.L., J. Hurley, D.R. Korst,
R.W. Monto, R.J. Rohn,
J.J. Will and J. Louis:
Vinblastine in neoplastic
disease.
Cancer Res. 23 (1963), 169
142. Wuhrmann, F. und H.H. Märki:
Dysproteinämie und Para-
proteinämie.
Schwabe, Basel/Stuttgart 1963
143. Zehman, S. and C.M. Pickard:
Roentgen and autopsy evaluation
of percussion of the liver and
spleen.
Gastroenterology 29 (1955),
1037.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent
Dr. J. Fischer für die Überlassung des Themas
sowie für die außerordentliche Förderung, die
er meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Herrn Professor Dr. R. Duesberg möchte ich für
die Erstattung des Korreferates danken.

Lebenslauf

Am 19. November 1925 wurde ich als erster Sohn des Gastwirtes Jean Roux und seiner Ehefrau Pauline, geb. Käsmann, in Mainz geboren. Nach dem Besuch der Grundschule trat ich Ostern 1937 in die Bischöfliche Oberrealschule in Mainz ein. Von 1938 bis 1944 besuchte ich die Gutenberg-schule, Oberschule für Jungen, in Mainz, die ich am 1. Februar 1944 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Januar 1945 begann ich meine medizinische Ausbildung mit Krankenpflegetätigkeit an der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Mainz und setzte sie 1946 mit dem Studium der Medizin an der Universität Frankfurt fort. Vom Sommersemester 1947 an studierte ich in Mainz. Den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung legte ich im Februar 1948 ab. 1949 mußte ich infolge wirtschaftlicher Schwierigkeiten mein Studium unterbrechen und konnte es erst wieder im Sommersemester 1957 aufnehmen. Am Ende dieses Semesters bestand ich den 2. Teil der ärztlichen Vorprüfung. Nach weiteren sechs klinischen Semestern an der Universität Mainz bestand ich am 19. Dezember 1960 das medizinische Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Medizinischen Poliklinik der Universität Mainz, am St. Rochus-Krankenhaus in Mainz-Mombach und an der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim. Seit meiner Approbation am 1. Juli 1963 bin ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz tätig.

